

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Prevalencia y evaluación crítica de los criterios hemodinámicos diagnósticos de la hipertensión portopulmonar

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Teresa Chiva Robles

Directores
Rafael Bañares Cañizares
Cristina Ripoll Noiseux

Madrid, 2014

**PREVALENCIA Y EVALUACIÓN CRÍTICA
DE LOS CRITERIOS HEMODINÁMICOS
DIAGNÓSTICOS DE LA HIPERTENSIÓN
PORTOPULMONAR**



TESIS DOCTORAL

Autora: María Teresa Chiva Robles

Tutor: Rafael Bañares Cañizares

Cotutora: Cristina Ripoll Noiseux

Dr. Rafael Bañares Cañizares, Doctor en Medicina y Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

- **Dra. Cristina Ripoll Noiseux**, Doctora en Medicina.

CERTIFICAN que: La presente tesis aborda desde una amplia perspectiva epidemiológica y fisiopatológica el complejo tema de la hipertensión portopulmonar. Como datos más destacables de la misma cabe señalar:

- 1) La amplia muestra recogida de pacientes en los que se realizaron estudios directos de la hemodinámica pulmonar. En este sentido representa la serie más amplia de la literatura en esta patología. Estos datos favorecen la validez de las estimaciones diagnósticas ecocardiográficas
- 2) La incorporación de un grupo control de pacientes sin enfermedad hepática y cateterismo derecho, que permite establecer la presencia de patrones circulatorios pulmonares diferentes en pacientes con y sin cirrosis
- 3) En definitiva, los resultados de esta tesis sugieren una posible necesidad de modificar los criterios actualmente vigentes para el diagnóstico de hipertensión portopulmonar

Por tanto, la presente tesis reúne a nuestro criterio los requisitos de originalidad, metodológicos y de ejecución científica suficientes para ser presentada para su evaluación y defensa

Madrid, a 21 de Enero de 2014.

ÍNDICE

I.- AGRADECIMIENTOS.....	3
II.- INTRODUCCION	6
- CONCEPTO DE HIPERTENSION PORTOPULMONAR.....	6
- EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTOPULMONAR.	20
- FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSION PORTOPULMONAR.....	21
- RELEVANCIA CLÍNICA Y PRONÓSTICO	32
- DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR.....	34
- CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR SEGÚN LA GRAVEDAD.....	42
- TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PORTOPULMONAR.....	43
III.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	51
IV.- OBJETIVOS.....	54
V.- PACIENTES Y METODOS	56
- DISEÑO DEL ESTUDIO	56
- SELECCIÓN DE PACIENTES.....	56
- VARIABLES DE ESTUDIO.....	58
- ESTUDIO HEMODINÁMICO HEPÁTICO Y SISTÉMICO.....	60
- ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO TIPO DOPPLER.....	62
- DEFINICIONES HEMODINÁMICAS DE H.PORTOPULMONAR	63
- DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN	64
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
VI.- RESULTADOS	68
VII.- DISCUSIÓN	82
VIII.- CONCLUSIONES.....	99
IX.- SUMMARY	102
X.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
XI.- LISTADO DE ABREVIATURAS.....	117

AGRADECIMIENTOS

A Cris, Dra. Ripoll, por ser el motor de este trabajo, desde aquí y desde la distancia. Por hacer posible desde el principio este proyecto, que tanta ilusión nos hacía. Gracias por iniciarme en el mundo de la investigación científica y enseñarme tantas cosas, siempre con paciencia y gran cariño. Gracias por tu ejemplo, constancia, ilusión, generosidad y entrega, en todo momento. Gracias por tu amistad.

A Rafa, Dr. Bañares, esta tesis tampoco hubiera sido posible sin ti. Gracias por dedicarme tu preciado tiempo siempre que has podido. Gracias por compartir conmigo tu sabiduría. Por tu paciencia, por tus ánimos, por tratarme con cariño y poner confianza en mí.

A todos mis compañeros de Digestivo, residentes y adjuntos, que me han servido de ejemplo a seguir. Gracias especialmente, a todos aquéllos que me han apoyado y motivado desde el principio en este proyecto (Diego, Raquelita, Vega, Maleni, Ismael, Judith, Virgi, Paola, Iñaki, Leti, Ainhoa, María, Alain)

A todas Mis Amigas que, quizás sin saberlo, al interesarse por este trabajo me han animado a seguir adelante. Gracias por vuestro cariño y compañía.

A Evelyn, gracias por ayudarme en la recogida de los datos necesarios, y mientras tanto, darme su amistad.

A mi madre y a mi padre, por darme ejemplo de constancia y de trabajo duro, por permitir con su trabajo diario dedicarme a estudiar, escribir y pensar. Gracias por estar ahí para escucharme y apoyarme en los momentos de

desánimo, por dármelo todo sin pedir nada a cambio. Simplemente, gracias por ser como sois y por quererme tanto.

A mis hermanos, mis hermanas por amor (Beatriz y Nerea) y mis sobrinos, que me han dado fuerzas simplemente con su cariño.

A mi Ignacio, mi compañero de viaje, mi amor. Bien sabes lo que me ha supuesto sacar este trabajo adelante, gracias por tu comprensión y por tu humor cuando hacía falta. Gracias por intentar comprender el trabajo sin saber de medicina. Gracias por apoyarme, quererme y hacerme feliz.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO DE HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR.

La hipertensión portopulmonar (HTPP) fue descrita por primera vez en 1951 por los autores Mantz y Craig, a propósito del fallecimiento de una paciente con hipertensión portal que presentó inestabilidad hemodinámica incoercible coincidiendo con la inducción anestésica para una intervención quirúrgica. En la autopsia se observó trombosis portal con un cortocircuito portosistémico espontáneo y alteraciones histológicas en las arterias pulmonares de pequeño tamaño condicionantes de obstrucción al flujo sanguíneo e hipertensión pulmonar arterial (1). A partir de estos hallazgos se definió el término de hipertensión portopulmonar, que incluye en su propia denominación el concepto clave de esta enfermedad: la asociación entre hipertensión portal e hipertensión pulmonar arterial.

Es importante conocer adecuadamente algunos conceptos generales de física de fluidos para facilitar la comprensión de los fenómenos hemodinámicos y fisiopatológicos de la hipertensión portopulmonar. En primer lugar, la ley de Ohm, que define, a partir de fundamentos hidrodinámicos aplicados al territorio vascular, que el gradiente de presión (ΔP) entre dos puntos en un vaso sanguíneo viene definido por la ecuación siguiente:

$$\Delta P = Q \times R$$

Por tanto el gradiente presión de un sistema vascular es directamente proporcional al flujo sanguíneo (Q) correspondiente y a la resistencia (R) que el

vaso opone a dicho flujo. En segundo lugar, es necesario conocer la ley de Poiseuille, que relaciona los factores implicados en el desarrollo de las resistencias:

$$R = 8 \eta L / r^4$$

donde η es el coeficiente de viscosidad de la sangre, L es la longitud del vaso y r es su radio. Puesto que la viscosidad de la sangre se mantiene constante (si no varía el hematocrito) y la longitud tampoco se modifica, el factor más determinante de la resistencia es el radio del vaso (que se encuentra, además, elevado a la cuarta potencia). Así, pequeñas reducciones del calibre del vaso pueden ocasionar un marcado aumento de la resistencia vascular y, con ello, del gradiente de presión, y viceversa (2, 3).

Estas interacciones son de relevancia para el conocimiento de la fisiopatología tanto de la hipertensión portal como de la hipertensión arterial pulmonar.

HIPERTENSIÓN PORTAL

Concepto y clasificación

La cirrosis es la fase final de todas las enfermedades hepáticas crónicas. A lo largo de su historia natural existe un primer período asintomático, conocido como fase compensada, que se asocia a buen pronóstico a largo plazo, seguido de una fase de descompensación en la que aparecen las complicaciones características de la cirrosis, derivadas a su vez del desarrollo de hipertensión portal (HTP) y de insuficiencia hepatocelular. Esta segunda fase, conocida como

cirrosis descompensada, tiene mal pronóstico a medio plazo, con una supervivencia mediana en torno al 50% a 2 años (4).

La HTP se define como el aumento de la presión hidrostática en el territorio vascular portal y se caracteriza por un incremento del gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava por encima de los valores normales (entre 1-5 mmHg) (2). Como consecuencia del aumento sostenido de la presión portal, se desarrolla circulación colateral entre el sistema vascular portal y la circulación sistémica. La finalidad de esta adaptación es descomprimir el lecho esplácnico, provocando una derivación de la sangre portal hacia la circulación sistémica. Se distinguen varios tipos de HTP dependiendo de la localización de la obstrucción al flujo sanguíneo portal: prehepática (como en la trombosis portal), intrahepática y posthepática (como el Síndrome de Budd-Chiari). A su vez en la HTP intrahepática el obstáculo al flujo puede localizarse en diferentes territorios (presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal) (2). La cirrosis hepática es la forma más frecuente de HTP sinusoidal.

Fisiopatología de la hipertensión portal

Al aplicar la Ley de Ohm a la circulación portal, se puede definir el gradiente de presión portal (diferencia entre la presión portal y la presión de vena cava inferior) como el resultado del producto del flujo sanguíneo portal (Q) y la resistencia vascular en el territorio venoso portal (R) y que se opone a dicho flujo (5).

Uno de los principales mecanismos implicados en la HTP de la cirrosis, es el **aumento de la resistencia vascular intrahepática** (5, 6). Este aumento se debe a su vez a un componente estructural y a otro funcional. El primero depende

de la alteración de la arquitectura hepática secundaria a la presencia de fibrosis y la formación de nódulos de regeneración característicos de la cirrosis, así como a la existencia de trombosis en la microcirculación hepática (7). Este factor estructural se ha considerado clásicamente como un componente irreversible del aumento de la resistencia vascular intrahepática. A su vez, el componente dinámico o funcional se caracteriza por un aumento del tono vascular intrahepático principalmente debido a las células estrelladas hepáticas (8), que constituyen el tipo celular clave implicado en la regulación de la microcirculación hepática. En situaciones de lesión hepática, estas células se activan, adquiriendo un fenotipo de miofibroblasto, respondiendo con contracción o relajación a diversos factores vasoactivos. De hecho, en la circulación hepática de la cirrosis existe un aumento de la concentración de factores vasoconstrictores y un exceso de respuesta a los mismos; incluidos factores vasoconstrictores de origen hepático (endotelina-1, leucotrienos, tromboxano A2) y sistémico (angiotensina II, noradrenalina). Además se asocia a una disminución en la producción de las sustancias vasodilatadores y en la respuesta suscitada por las mismas (óxido nítrico, fundamentalmente, y prostaciclina) (2). En el hígado cirrótico existe un fenómeno de disfunción endotelial que contribuye a este desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores a favor de los primeros, incrementándose la resistencia vascular intrahepática.(9, 10). Este componente dinámico es reversible y susceptible de ser modulado por diferentes acciones terapéuticas.

El otro factor fundamental para el desarrollo de HTP es el **aumento del flujo portal**, característico de estadios de enfermedad más avanzados. El aumento del flujo portal viene determinado por una marcada vasodilatación

arteriolar en el territorio esplácnico (11). El origen de esta vasodilatación es aún motivo de debate, aunque se han propuesto alteraciones de factores neurohormonales que actúan de forma paracrina (5). Entre los mediadores de la vasodilatación esplácnica destacan el aumento de las concentraciones de glucagón (12, 13), de prostaciclina (14), y especialmente, de los niveles de óxido nítrico (NO). La mayor producción de NO en la circulación esplácnica es consecuencia de la mayor actividad de sus enzimas productoras como la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) (15) y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). El aumento inicial de actividad de la eNOS, se ve acentuado a medida que progresa la enfermedad debido al daño endotelial secundario al estrés por cizallamiento producido por la circulación hiperdinámica (16). En fases más avanzadas de la cirrosis, se produce un aumento en la actividad de la iNOS, como respuesta endotelial inflamatoria a la translocación bacteriana y a la circulación de endotoxinas, contribuyendo a su vez al aumento de la concentración de NO (17).

La vasodilatación esplácnica se acompaña de alteraciones hemodinámicas sistémicas caracterizadas por una disminución de la resistencia vascular periférica, generando una hipovolemia central efectiva. Ésta provoca inicialmente la activación de mecanismos compensadores a través de la estimulación de los barorreceptores y receptores de volumen, mediante los cuales se activan sistemas neurohormonales compensadores como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la hipersecreción no osmótica de vasopresina (ADH). La activación de los sistemas vasoactivos endógenos provoca una mayor retención de sodio y agua, con el consiguiente aumento de volumen plasmático y, por tanto, un incremento del gasto cardiaco (18). Por otra parte, la estimulación directa del miocardio por estos mediadores da

lugar a su vez a un aumento del gasto cardíaco. A medida que progresa la enfermedad, los mecanismos compensadores se tornan insuficientes, manteniéndose la hipovolemia central efectiva asociada a hipotensión arterial. Esta situación fisiopatológica, en la que aparece simultáneamente una disminución de la resistencia vascular periférica y un aumento del gasto cardíaco se denomina circulación hiperdinámica y es característica de los pacientes cirróticos con HTP (19), ver Figura 1.

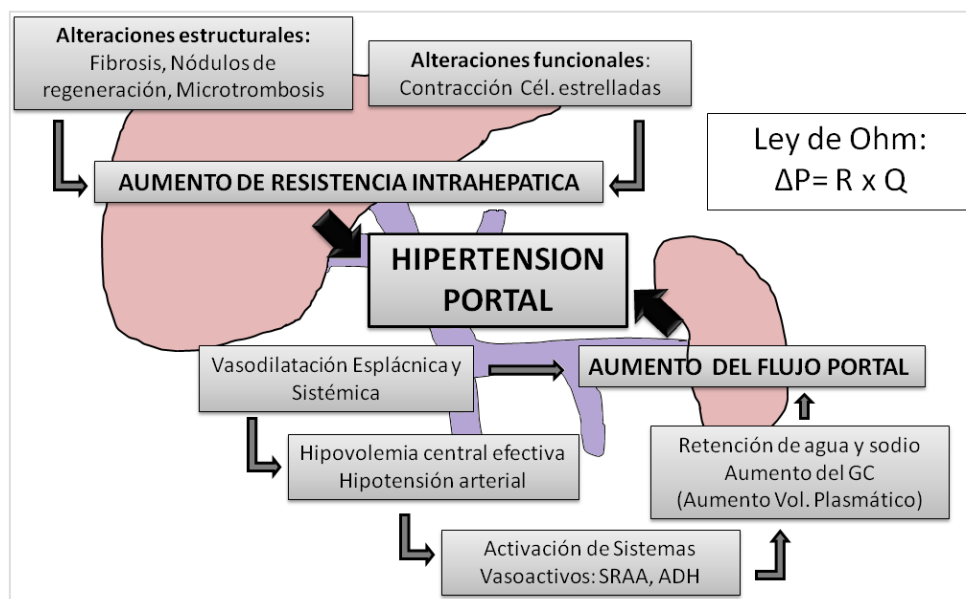


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la HTP.

Abreviaturas: ΔP: gradiente de presión. R: resistencia. Q: flujo. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. ADH: hormona antidiurética o vasopresina.

Consecuencias clínicas y diagnóstico de la hipertensión portal.

La hipertensión portal es el mecanismo fisiopatológico responsable de la mayoría de las complicaciones características de la cirrosis descompensada.

El diagnóstico de sospecha de HTP puede realizarse por hallazgos clínicos, analíticos y mediante pruebas de imagen. La presencia de varices gastroesofágicas en una endoscopia permite evidenciar la existencia de

hipertensión portal. La confirmación y cuantificación exacta del grado de hipertensión portal se debiera obtener mediante la medición de la presión portal. Sin embargo, su medida directa es un procedimiento invasivo que requiere la punción de la vena porta o del bazo.

Por ello, en el momento actual, la técnica de elección para confirmar la presencia de HTP sinusoidal y su cuantificación es la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) (20). Este parámetro estima con gran precisión la presión portal en pacientes con cirrosis, tanto de origen alcohólico como viral (21) y, aunque es una medida indirecta, es simple, reproducible y además mínimamente invasiva en comparación con los métodos directos (20, 22). Para realizar la medición del GPVH se emplea la técnica de Myers modificada mediante el uso de un catéter balón (20, 22). A través de la punción de la vena yugular o de la vena femoral, se cateteriza bajo control fluoroscópico una vena suprahepática, en general la suprahepática media o derecha, con un catéter balón. Este tipo de catéter permite efectuar mediciones con el balón inflado hasta ocluir la vena (presión suprahepática enclavada (PSHE)), o con el balón desinflado (presión suprahepática libre (PSHL)) (22). La PSHE refleja la presión sinusoidal, ya que la oclusión de la vena suprahepática por el catéter bloquea el flujo sanguíneo a ese nivel, formándose una columna de sangre inmovilizada entre el propio catéter y el territorio vascular inmediatamente anterior, es decir el lecho sinusoidal. Si el aumento de la resistencia vascular intrahepática se encuentra a nivel sinusoidal, la PSHE permite estimar la presión portal. Por su parte, la PSHL estima la presión en la vena cava inferior en el caso de que no exista dificultad en el drenaje de las venas suprahepáticas. El gradiente de presión venosa hepática es la diferencia entre la PSHE y la PSHL, siendo una

estimación indirecta de la diferencia entre la presión en el territorio portal y la presión en la cava inferior (20), reflejando el gradiente portosistémico.

Por otra parte, el GPVH estima adecuadamente el grado de hipertensión portal y permite evaluar el riesgo de aparición de las complicaciones relacionadas. Así, se considera que a partir de un valor umbral de GPVH de 10 mmHg, existe HTP clínicamente significativa que puede dar lugar al desarrollo de dichas complicaciones, mientras que los pacientes compensados con un GPVH por debajo de este umbral tienen muy escasas probabilidades de desarrollar descompensación clínica (23). El desarrollo de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada da lugar a un empeoramiento marcado del pronóstico del paciente a medio plazo (4).

Dentro de las complicaciones características de la enfermedad hepática avanzada se considera clásicamente la hemorragia por varices, la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática y la ictericia. Sin embargo, existen otras complicaciones menos frecuentes y poco conocidas como las producidas en la circulación pulmonar, el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar (24, 25). Esta última entidad es el objeto de estudio de la presente tesis.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Definición y clasificación

En términos generales la hipertensión pulmonar se define por la presencia de un incremento patológico de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) por encima de 25 mmHg en reposo, obtenida mediante cateterismo cardiaco derecho (26).

Clásicamente se ha distinguido entre hipertensión pulmonar primaria y secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de factores asociados a su desarrollo como patología cardíaca valvular o isquémica, enfermedad pulmonar intrínseca etc. A partir del Segundo Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (1998), se distinguen cinco categorías de hipertensión pulmonar (27). Esta nueva clasificación, recomendada y avalada por la OMS, ha recibido posteriormente pequeñas modificaciones con el objetivo de facilitar su comprensión y su uso en la práctica clínica (28). La última de estas modificaciones se realizó en el Cuarto Simposio celebrado en Dana Point en el año 2008 (Tabla 1) (29). Entre las puntualizaciones realizadas en dicho Simposio destaca la sustitución del término de hipertensión pulmonar primaria por hipertensión arterial pulmonar idiopática, para evitar las referencias al concepto obsoleto de hipertensión pulmonar secundaria, término ya abolido desde 1998. La clasificación actual en cinco categorías se basa en la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes, en la forma de presentación clínica y en las opciones terapéuticas similares (27, 30). Desde un punto de vista histológico existen rasgos específicos de cada categoría, si bien pueden existir también unos rasgos comunes a todas las categorías de hipertensión pulmonar (31).

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) o Grupo I es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de hipertensión pulmonar **precapilar** en ausencia de otras posibles causas, como la hipertensión originada por enfermedad del parénquima pulmonar, por enfermedad tromboembólica crónica o por otras entidades clínicas menos frecuentes. En este grupo se distinguen a su vez varias formas de presentación clínica, como la HAP idiopática o familiar, la inducida por fármacos o tóxicos, la HAP persistente del recién nacido y las formas

asociadas a determinadas enfermedades o factores de riesgo, donde se incluye la hipertensión portopulmonar. La HTPP supone entre un 7-10 % de los casos del Grupo I de hipertensión pulmonar (25, 32). Inicialmente se consideró que la presencia simultánea de HAP e hipertensión portal era fruto de la casualidad (33), pero con el tiempo se ha confirmado la existencia de una relación establecida, aunque poco frecuente, entre ambas entidades (34, 35).

Tabla 1. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008).

GRUPO 1. HIPERTENSION PULMONAR ARTERIAL

- 1.1 Idiopática
- 1.2 Hereditaria
- 1.3 BMPR2, ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
- 1.4 Inducida por fármacos y toxinas.
- 1.5 Asociada a:
 - Enfermedades del tejido conjuntivo
 - Infección por VIH
 - **Hipertensión portal**
 - Enfermedades cardíacas congénitas
 - Esquistosomiasis
 - Anemia hemolítica crónica
 - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

****GRUPO 1'. ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA PULMONAR Y/O HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR****GRUPO 2. H. P. POR CARDIOPATÍA IZQUIERDA**

- 2.1 Disfunción sistólica
- 2.2 Disfunción diastólica
- 2.3 Enfermedad Valvular

GRUPO 3. H. P. POR ENFERMEDAD PULMONAR Y/O HIPOXEMIA

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2 Enfermedad intersticial pulmonar
- 3.3 Otros trastornos pulmonares mixtos de patrón obstructivo o restrictivo
- 3.4 Trastornos respiratorios del sueño.
- 3.5 Trastornos por hipoventilación pulmonar
- 3.6 Exposición a alta altitud
- 3.7 Anomalías del desarrollo

GRUPO 4. H. P. POR ENFERMEDAD TROMBOÉMBOLICA CRÓNICA**GRUPO 5. H.P. POR MECANISMOS INCIERTOS O MULTIFACTORIALES**

- 5.1 Alteraciones hematológicas: Síndromes Mieloproliferativos, Esplenectomía
- 5.2 Alteraciones Sistémicas: Sarcoidosis, Histiocitosis Células de Langerhans, Neurofibromatosis Linfomatoide, Vasculitis.
- 5.3 Alteraciones Metabólicas: Gaucher, Enfermedad por depósito de glucógeno, Trastornos tiroideos.
- 5.4 Otros: Obstrucción tumoral, Mediastinitis fibrosante, Insuficiencia renal crónica en diálisis

** El grupo 1' es una novedad de la clasificación de Dana Point. Las patologías que lo componen se consideran diferente expresión dentro del espectro de una misma enfermedad angioproliferativa pulmonar, según últimos estudios clinicopatológicos. Aunque semejantes a la hipertensión pulmonar idiopática, se han descrito diferencias histológicas y terapéuticas que sugieren englobarlas en una categoría diferente pero no completamente separada. **Abreviaturas:** BMPR2: receptor tipo 2 de proteínas morfogenéticas óseas; ALK1: receptor quinasa tipo 1 de la activina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Para el diagnóstico de HAP (grupo I) es necesario no sólo tener un valor de PMAP superior a 25 mmHg sino también un valor de Presión Capilar Pulmonar (PCP) inferior a 15 mmHg. Por otra parte, en algunos casos (como por ejemplo en la HTPP) se añade también un umbral diagnóstico de resistencias vasculares pulmonares (RVP) cuyo valor ha sido motivo de discusión y se ha modificado a lo largo del tiempo (3, 36).

La HAP contrasta con la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (Grupo II), en la cual el patrón de presentación es en forma de hipertensión **postcapilar**, es decir, el aumento de la PMAP se produce pasivamente por congestión vascular en el territorio venoso (hipertensión pulmonar venosa). En este tipo de hipertensión pulmonar las presiones de llenado ventricular izquierdo están uniformemente elevadas

En los últimos años, se ha considerado una forma mixta de hipertensión pulmonar, denominada **postcapilar reactiva** (29, 37) caracterizada por una PCP elevada junto con un aumento del gradiente transpulmonar ($GTP \geq 12$ mmHg). El GTP es la diferencia entre la PMAP y la PCP y representa fisiopatológicamente el grado de obstáculo que ofrece el lecho vascular pulmonar. Este nuevo concepto describe aquellas situaciones en las que se produce un aumento de la PMAP desproporcionado para la sobrecarga de volumen existente, debido a la presencia de obstrucción asociada en la microcirculación pulmonar, que provoca incrementos adicionales de las RVP. La presencia de un GTP elevado permite identificar casos de hipertensión arterial pulmonar (precapilar) en los que existe además un componente asociado de hipertensión pulmonar venosa (postcapilar) debido a sobrecarga de volumen.

Manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar

En sus fases iniciales, la mayoría de los pacientes con HAP, al igual que en la HTPP, se encuentran asintomáticos. Posteriormente, los síntomas son inespecíficos (disnea leve y astenia), y se manifiestan sobre todo durante el ejercicio. La existencia de episodios de angina o síncope se produce en los casos más graves y evolucionados, debido a una claudicación de la función ventricular (38).

Los signos característicos de hipertensión pulmonar hallados en la exploración física son sutiles, por lo que se requiere especial atención para su detección. Éstos incluyen la acentuación del componente pulmonar del segundo tono cardíaco, la elevación paraesternal izquierda, la aparición de un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea y de un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar, así como de un tercer sonido cardíaco del ventrículo derecho (39). La ingurgitación de la vena yugular y la detección de hepatomegalia, ascitis y edemas, son signos característicos de insuficiencia cardíaca derecha propia de los estadios clínicos avanzados (26). Es importante la búsqueda en el examen físico de hallazgos característicos de hipertensión pulmonar y de enfermedad hepática, como por ejemplo, estigmas de hepatopatía (telangiectasias, circulación colateral, ascitis, ictericia), alteraciones del tejido conjuntivo, o la detección de una auscultación pulmonar patológica.

Características anatomopatológicas de la hipertensión pulmonar arterial

En la HAP las alteraciones histológicas se localizan fundamentalmente en las arterias pulmonares distales de pequeño tamaño (<500 µm de diámetro). Estos consisten en cambios proliferativos y fibróticos (concéntricos o excéntricos)

en la capa íntima de los vasos, hipertrofia de la capa media muscular y engrosamiento fibroso de la adventicia, junto con un componente de infiltrado inflamatorio perivascular y trombosis in situ (34). Todos estos cambios conducen a una obliteración progresiva de la luz vascular (Figura 2). A medida que progresa la enfermedad pueden encontrarse alteraciones más complejas, como las lesiones plexiformes, que consisten en una proliferación focal de canales endoteliales delineados por miofibroblastos, células musculares lisas y matriz de tejido conjuntivo, encontrándose en su interior trombos de fibrina y plaquetas (40-42). Estas lesiones plexiformes son características de la HAP, aunque no son necesarias para su diagnóstico (33). Los hallazgos histológicos en la HTPP son superponibles a los encontrados en otras causas de HAP (43).

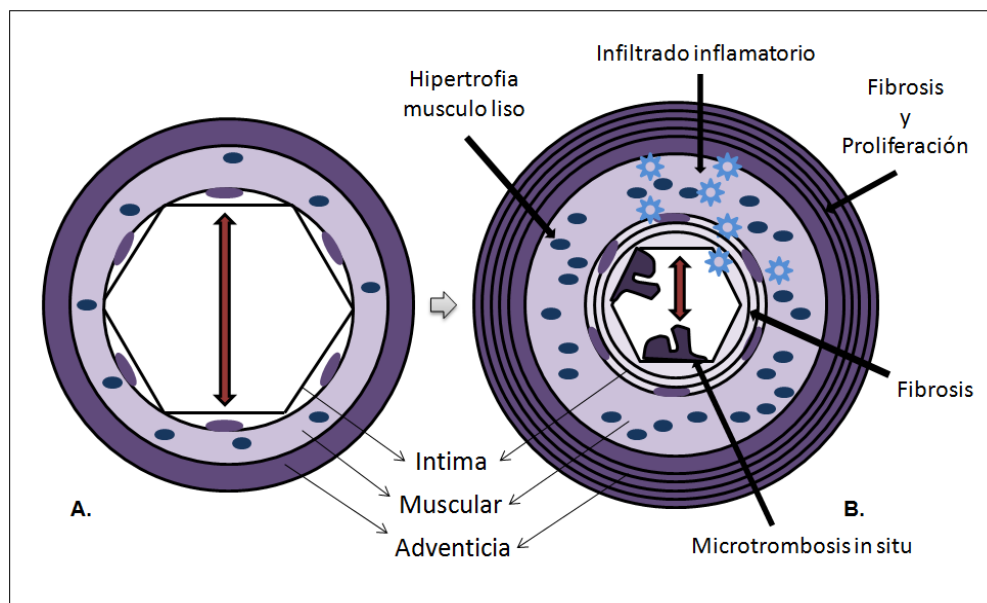


Figura 2. Cambios anatomopatológicos en la hipertensión arterial pulmonar.

A: Corte transversal de arteriola pulmonar normal con las diferentes capas que la componen: Intima - endotelio. Muscular - Célula muscular lisa. Adventicia - tejido conjuntivo laxo. **B:** Corte transversal de arteriola pulmonar con cambios estructurales característicos de la hipertensión arterial pulmonar que participan en la obstrucción de la luz vascular.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR.

La HTPP es una entidad poco frecuente con una prevalencia variable según las series evaluadas. En un principio, en un estudio en el que se valoró la prevalencia de hallazgos anatomopatológicos de HAP en 17.901 autopsias, se observó que éstos eran 6 veces más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática que en el resto de la población estudiada (0,73% versus 0,13%) (34). Paralelamente, el mismo grupo de trabajo realizó otro estudio de gran tamaño en 2459 pacientes con cirrosis confirmada por histología y diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar idiopática según el registro hospitalario de los últimos veinte años, determinándose una prevalencia de HTPP del 0,61% (34). Más tarde, en otro estudio en el que se incluyeron 507 pacientes con hipertensión portal en los que se efectuó un cateterismo cardíaco derecho durante la realización de una biopsia transyugular, se estimó una prevalencia de HTPP del 2% basándose por primera vez en criterios hemodinámicos ($\text{PMAP} \geq 25 \text{ mmHg}$ y $\text{PCP} < 13 \text{ mmHg}$), aunque no eran los actualmente vigentes (44). Estudios posteriores realizados en el contexto de valoración pretrasplante hepático (y por tanto, en pacientes con enfermedad hepática avanzada) han descrito una mayor prevalencia de HTPP, entre el 5-10% aproximadamente (45-47), si bien los criterios hemodinámicos eran diferentes. Incluso, en un estudio realizado en pacientes con ascitis refractaria evaluados para la colocación de una derivación portosistémica percutánea, la prevalencia de HTPP fue del 16% (48).

Esta variabilidad de la prevalencia depende fundamentalmente de los criterios usados para su definición y posiblemente del grado de deterioro de la función hepática de la población de estudio (desde pacientes con cirrosis

compensada a pacientes en las fases finales de la enfermedad como es la ascitis refractaria). Actualmente, y según los criterios diagnósticos vigentes, se estima que la prevalencia de HTPP en pacientes evaluados como candidatos para trasplante hepático oscila entre un 5-6% (49, 50).

Aunque datos indirectos sugieren una mayor prevalencia de HTPP en pacientes con enfermedad hepática más avanzada (45-48), en la mayoría de las series descritas no se ha observado relación entre la existencia y gravedad de la hipertensión pulmonar con la gravedad de la hepatopatía (evaluada tanto con la puntuación Child-Pugh como con la puntuación MELD) ni con el grado de hipertensión portal (estimada por datos clínicos y endoscópicos o por el GPVH) (44, 45, 49, 50). Un estudio de casos y controles sobre posibles factores de riesgo para el desarrollo de HTPP en pacientes con hipertensión portal describió una asociación significativa con el sexo femenino y el origen autoinmune de la hepatopatía (50), si bien este hallazgo no se ha confirmado en estudios posteriores.

Por otro lado, también se ha descrito hipertensión pulmonar hasta en un 10 % de pacientes con HTP no cirrótica (25, 51). Esta observación, junto con la ausencia de hipertensión pulmonar en pacientes con cirrosis hepática pero sin HTP, sugiere que la existencia de hipertensión portal es el componente fundamental y no la insuficiencia hepatocelular (25, 44, 52).

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR.

Los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales se desarrollan las alteraciones estructurales de la microcirculación pulmonar en la HTPP, así como

en otras formas de HAP, son relativamente desconocidos (25, 43). A partir de los primeros trabajos con modelos animales de HTP en los que se estudiaron cambios hemodinámicos y fisiopatológicos pulmonares, ya se sugirió la posibilidad de que existieran factores humorales responsables del desarrollo de las alteraciones estructurales características de la HTP. Con mayor investigación, se ha observado que la obstrucción vascular se produce fundamentalmente como consecuencia del daño y/o disfunción de la célula endotelial de las arterias distales pulmonares a partir de diferentes factores precipitantes, aunque también están implicadas las células musculares lisas, los fibroblastos y las plaquetas. (43, 53, 54). La disfunción endotelial y las otras estirpes de células implicadas dan lugar a vasoconstricción, remodelado de la pared vascular, y la formación de trombosis in situ (43, 55, 56), que a su vez da lugar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Figura 3.

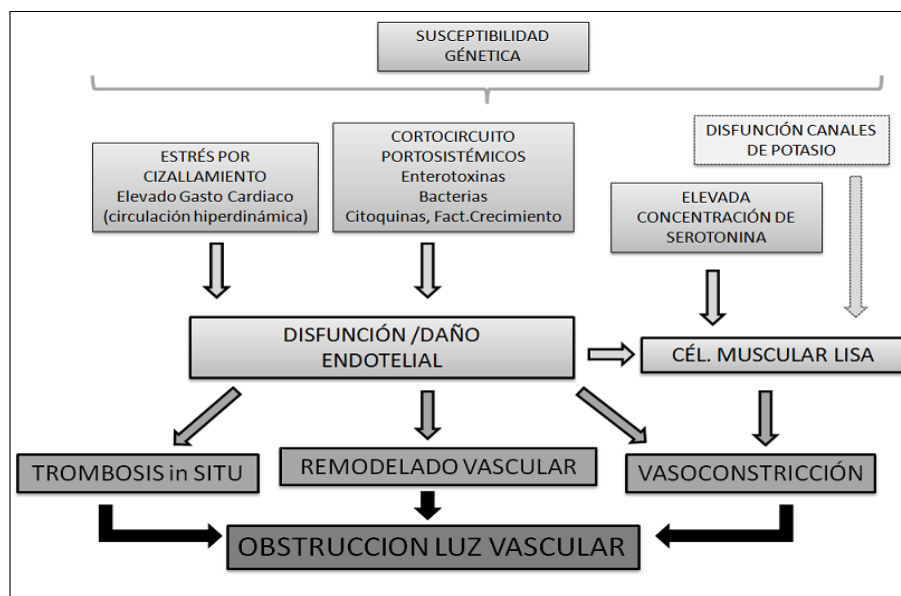


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la hipertensión portopulmonar.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS:

A continuación, se describen los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados:

1.- Susceptibilidad genética

La susceptibilidad genética para el desarrollo de HTPP ha sido sugerida por diversas razones. En primer lugar, por el hecho de que no todos los pacientes cirróticos con hipertensión portal presentan esta complicación, y que su desarrollo no se ha relacionado claramente con el grado de hipertensión portal ni con la gravedad de la disfunción hepática (44). Por otra parte, en otras etiologías de HAP como por ejemplo en la HAP idiopática y familiar, se han demostrado diversas alteraciones genéticas. En los casos de HAP familiar y hasta en el 40% de los casos aparentemente esporádicos, se detecta una mutación en el gen del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 (BMPR-2), perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento beta, cuya función principal es participar en el control de la proliferación vascular (57, 58). También se ha descrito una posible asociación de la HAP con mutaciones en el gen de la proteína transportadora de serotonina (59). Sin embargo, estas mutaciones genéticas no se han observado en la HTPP (60, 61).

Por otra parte, en un estudio reciente se ha descrito la existencia de diferentes polimorfismos relacionados con la aparición de HAP en pacientes con cirrosis que eran candidatos para trasplante hepático (60). Entre los más destacados hay que mencionar el hallazgo de mutaciones en la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), implicada en la vía de degradación del óxido nítrico que interviene en la vasodilatación pulmonar, y también, las mutaciones en el receptor para

estrógenos tipo 1 y para la aromatasa (enzima que regula la formación de estrógenos a partir de andrógenos), que favorecen el aumento de estradiol en plasma. El mecanismo por el cual este último hallazgo pudiera jugar un papel en la fisiopatología de la HTPP aún no ha sido definido. En cualquier caso, los estrógenos tienen un papel complejo en la homeostasis vascular, pudiendo dar lugar a daño o protección vascular, según la expresión variable de sus receptores tipo 1 y 2, la diferente especificidad de los tejidos por ellos, así como el equilibrio con otras hormonas esteroideas (testosterona y progesterona). Además, la asociación con los estrógenos podría aclarar parcialmente la asociación entre la HTPP y el sexo femenino descrita en algunos estudios (50).

2.- Circulación hiperdinámica

La cirrosis hepática se caracteriza por presentar una circulación hiperdinámica, con su correspondiente aumento del flujo vascular, que genera un estrés por cizallamiento de la célula endotelial a nivel de la microcirculación pulmonar dando lugar a inflamación y daño endotelial secundario (43). No obstante, el hecho de que sólo una pequeña proporción de pacientes cirróticos desarrollen HTPP sugiere que este mecanismo no es el único implicado.

3.- Cortocircuitos portosistémicos / Disminución aclaramiento hepático

Se ha sugerido que la existencia de cortocircuitos portosistémicos, junto a la disminución de la capacidad fagocítica del hígado, aumentan la exposición de la circulación pulmonar a endotoxinas y bacterias procedentes del tracto intestinal. Como consecuencia, se produce un aumento del número de macrófagos intravasculares a nivel pulmonar que se adhieren al endotelio,

además de un aumento de su actividad fagocítica. Estos macrófagos activados liberan al medio extracelular numerosas citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento (62-64) que favorecen la creación de un estado proinflamatorio en el lecho vascular pulmonar, que puede contribuir al desarrollo de HTPP. Por otra parte, algunos autores han postulado que los cortocircuitos portosistémicos y la disminución del aclaramiento hepático también favorecen la llegada de mayor concentración de sustancias vasoactivas a la circulación pulmonar procedentes del territorio esplácnico (24, 43, 65, 66)

4.- Vasoconstricción.

Disfunción endotelial

En condiciones normales, la célula endotelial tiende a favorecer la vasodilatación, inhibir la trombosis y la adhesión de leucocitos (67). La llegada de enterotoxinas, sustancias vasoactivas así como el cizallamiento de la circulación hiperdinámica provocan disfunción endotelial. Ésta se traduce inicialmente en un desequilibrio entre la producción de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadores. La vasoconstricción es el componente más temprano implicado en la obstrucción al flujo pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar. Este fenómeno es similar a las alteraciones de la circulación intrahepática características de la hipertensión portal sinusoidal asociada a la cirrosis. Tanto en la HAP como en la HTPP, se ha demostrado la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras (como endotelina 1, serotonina, IL-1...) y factores de crecimiento (como el factor de crecimiento del endotelio vascular, IL-6, factor de crecimiento derivado de las plaquetas...) junto con una producción deficiente de

vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico) por parte de las células endoteliales disfuncionantes (43, 56).

Múltiples sustancias se han relacionado con la fisiopatología de la HTPP, cuyo conocimiento supone implicaciones terapéuticas para los pacientes. Algunos de los mediadores más estudiados son los siguientes:

- La *prostaciclina* ($PG I_2$) es un metabolito derivado del ácido araquidónico que actúa a través de la vía del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), y que tiene como acción principal ser un potente vasodilatador, antiproliferativo e inhibidor de la agregación plaquetaria. Por el contrario, el *tromboxano* A_2 ($TX A_2$) derivado también del metabolismo del ácido araquidónico pero por una vía distinta, posee un papel opuesto. En pacientes con HAP, incluidos aquellos con HTPP, se ha descrito un descenso de los niveles de $PG I_2$ (68) en la circulación pulmonar, y un aumento de $TX A_2$ (69).
- El *óxido nítrico* (NO) es un importante agente vasodilatador que actúa a través de la vía del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) en las células endoteliales. Su síntesis está regulada por la actividad de las isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), la eNOS (endotelial) y la iNOS (inducible), y su degradación depende de la acción de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). La iNOS se expresa sólo en situaciones patológicas proinflamatorias, por células endoteliales, células musculares lisas, macrófagos y monocitos. En pacientes con distintos tipos de hipertensión arterial pulmonar se ha observado una concentración plasmática de NO disminuida (67), no obstante, en la HTPP esta disminución no está tan clara. Se sospecha que alteraciones en el metabolismo de NO pudieran estar relacionadas con el desarrollo de la

HTPP (43), puesto que se ha evidenciado la eficacia de tratamientos que aumentan la concentración pulmonar de NO y/o su poder de acción, aunque aún no se conocen con exactitud los mecanismos implicados.

- La *endotelina 1 (ET-1)* es producida por las células endoteliales pulmonares y hepáticas. Su unión a los receptores ET_A de la célula muscular lisa provoca vasoconstricción y una acción mitogénica sobre las células musculares lisas. Al igual que en otras causas de hipertensión arterial pulmonar (70), se ha observado la existencia de un aumento de la concentración plasmática de ET-1 en pacientes con HTPP (71), incluso, en mayor medida que en cirróticos con hipertensión portal y enfermedad avanzada (72, 73).
- Otras sustancias que merecen ser mencionadas por su posible papel en la fisiopatología de la HTPP al favorecer el remodelado vascular y la angiogénesis, son la *interleuquina 6 (IL-6)*, cuyos niveles están aumentados en cirróticos especialmente en pacientes con HTPP (71) y el *factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)*. Se han descrito otros agentes claramente implicados en la patogénesis de la HAP pero con papel aún no confirmado en la HTPP, como la IL-1 y el TNF- α (74).

Aumento de serotonina (5-HT)

Es una neurohormona producida fundamentalmente por las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, que se almacena en el interior de las plaquetas. En condiciones normales, el lecho pulmonar no está expuesto a niveles elevados de serotonina debido al filtrado por parte del hígado y, por otro lado, por la gran capacidad de almacenamiento de las plaquetas. Tanto en pacientes con HAP como en pacientes cirróticos, se ha observado un incremento

de los niveles plasmáticos de serotonina asociado a un descenso en su concentración intraplaquetaria (25, 75, 76). La elevada concentración en el lecho pulmonar dar lugar a vasoconstricción, y por otro lado, a proliferación de células musculares lisas que contribuye al remodelado de la pared vascular existente en la HAP (77). Los mecanismos por los que la 5-HT induce estos efectos sobre el lecho vascular pulmonar no están completamente dilucidados, aunque se relacionan con alteraciones de sus receptores y transportadores transmembrana de las plaquetas y células musculares lisas (56, 77).

Disfunción de los canales de potasio de la célula muscular lisa

Los canales de potasio controlan el potencial de membrana y, en consecuencia, la apertura de los canales de calcio, que desencadenará la contracción de la célula muscular lisa.

En situaciones de hipoxia se produce una vasoconstricción pulmonar, relacionada con la inhibición de los canales de potasio. De forma similar, en la HAP se ha descrito una disfunción y pérdida selectiva de los canales de potasio (canales Kv1.5) (78), que favorece la despolarización de la célula muscular lisa permitiendo la apertura de canales de calcio. El aumento de la concentración de calcio en el citoplasma provoca la contracción de la célula muscular lisa, y por tanto, vasoconstricción (43, 56). El posible origen genético o adquirido de estas alteraciones en los canales de potasio de la célula muscular lisa es desconocido. Aunque aún no se ha descrito tan claramente, se sugiere que en la HTPP podrían tener lugar alteraciones similares (43).

5.- Remodelado de la pared vascular.

La mayoría de las alteraciones proinflamatorias, proliferativas y vasoactivas descritas previamente afectan a las células endoteliales, las células musculares lisas y los fibroblastos de la matriz extracelular, provocando un remodelado de la pared de las arterias distales de la circulación pulmonar. Este remodelado afecta a todas las capas del vaso y consiste en el desarrollo de fibrosis y proliferación de la capa íntima, hipertrofia de la muscular, junto a depósito de colágeno y producción excesiva de matriz extracelular en la capa adventicia. Todo ello contribuye a la obstrucción y disminución de la luz vascular y, por tanto, a un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo de acuerdo con la ley de Poiseuille

6.- Formación de trombosis “in situ”.

Una de las principales alteraciones histológicas descritas en la HAP es la existencia de microtrombos en las arterias pulmonares de pequeño tamaño. En la HTPP, en un principio se postuló que estos pequeños trombos procedían de la migración de fragmentos de trombos producidos en otros territorios vasculares, fundamentalmente del eje esplenoportal (79, 80). Este fenómeno no se pudo confirmar posteriormente, ya que se ha demostrado la existencia de HTPP en ausencia de trombosis en otros territorios (34). El desequilibrio en la coagulación a favor de mecanismos procoagulantes debido a alteraciones de las propiedades antitrombóticas y fibrinolíticas de las células endoteliales, parece ser la responsable de la aparición de estos microtrombos a nivel de las arterias pulmonares distales (43, 81).

MODELOS HEMODINÁMICOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA CIRROSIS.

Desde un punto de vista hemodinámico, el aumento de la presión del lecho vascular pulmonar en el paciente con cirrosis se debe explicar a partir de la interrelación de diferentes componentes como el gasto cardíaco, la resistencia vascular pulmonar y la presión capilar pulmonar. Según la combinación de estos factores se da lugar a varios modelos de hipertensión pulmonar bien diferenciados (3, 24, 82) entre los que hay que distinguir la HTPP propiamente dicha (Tabla 2).

Tabla 2. Diferentes modelos hemodinámicos de hipertensión pulmonar en los pacientes con cirrosis.				
	PMAP	PCP	GC	RVP
Por Circulación Hiperdinámica	Aumentada	Normal	Muy aumentado	Normal
Por Sobrecarga de Volumen	Aumentada	Muy aumentada	Aumentado	Normal
Por Obstrucción Vascular	Muy aumentada	Normal	Aumentado	Aumentada

Abreviaturas: PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; GC: gasto cardíaco.

Secundario a circulación hiperdinámica.

La presión pulmonar está ligeramente elevada debido al aumento de flujo sanguíneo a través de la circulación pulmonar ocasionado por un elevado gasto cardíaco. La RVP se mantiene dentro de los límites normales. La circulación hiperdinámica propia de los pacientes con cirrosis en estadio avanzado y caracterizada por disminución de RVS y aumento del gasto cardíaco es la responsable de este patrón hemodinámico pulmonar. Así se justifica que una

proporción no despreciable de pacientes cirróticos (20%) presente una elevación de la PMAP (45).

Secundario a sobrecarga de volumen.

Existe un incremento pasivo de la presión pulmonar por un aumento de volumen en el territorio venoso pulmonar debido a una situación de sobrecarga circulatoria o por disfunción de las cavidades izquierdas del corazón. La PCP se encuentra elevada, mientras que el GTP y la RVP permanecen dentro de la normalidad. Se trata de una hipertensión pulmonar postcapilar. Si esta situación se prolonga en el tiempo, puede aumentar la RVP por daño vascular secundario, aunque no se alcanzarían los valores propios de la HTPP. Este último supuesto se asocia también a un incremento en el GTP(24).

Secundario a obstrucción vascular.

A este modelo pertenece la HTPP propiamente dicha. Se caracteriza por la presencia de vasoconstricción y alteraciones estructurales características de la HAP a nivel de las arterias pulmonares de pequeño calibre, que condicionan una disminución de la luz vascular y por ello, el aumento de las RVP. En este modelo, la PMAP estará muy elevada, y también será alto el GC en los estadios iniciales. En los casos avanzados puede aparecer fracaso del ventrículo derecho y en consecuencia una caída del GC.

Las dos primeras causas de elevación de la PMAP son las más frecuentes en los pacientes con cirrosis (24, 45, 49). Determinar el patrón de comportamiento de la circulación pulmonar en el paciente con cirrosis resulta clave para administrar el tratamiento más adecuado y establecer un pronóstico,

fundamentalmente de cara a evaluar la idoneidad del paciente como candidato a trasplante hepático (3, 49). La realización de un cateterismo cardiaco derecho resulta fundamental para el diagnóstico diferencial de estos patrones hemodinámicos de la hipertensión pulmonar.

RELEVANCIA CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La presencia de hipertensión portopulmonar adquiere su mayor relevancia clínica en el contexto del trasplante hepático, donde su diagnóstico y determinación de su gravedad tienen las mayores implicaciones pronósticas y terapéuticas. Puesto que durante la cirugía del trasplante se producen cambios hemodinámicos relevantes, principalmente durante la fase de reperfusión, cabría especular que en los pacientes con HTPP el riesgo de inestabilidad hemodinámica en este momento crítico del trasplante hepático, es mayor que en el paciente sin HTPP. A la mayor precarga propia de esta fase del trasplante se añade el incremento de la RVP, lo que condicionaría una importante elevación aguda de la PMAP que pudiera comprometer de forma crítica la función ventricular (83). De hecho, el primer estudio que valoró la mortalidad cardiopulmonar perioperatoria asociada al trasplante hepático (84), observó una asociación significativa del riesgo de muerte con valores elevados de PMAP, RVP y GTP obtenidas durante la valoración pretrasplante. Los autores destacaron que los pacientes con una PMAP > 50 mmHg tenían una mortalidad perioperatoria del 100%, la cual disminuía progresivamente en función de los valores de RVP y de PMAP (PMAP entre 35-50 mmHg y RVP \geq 250 dinas.seg.cm⁻⁵, 50%; PMAP < 35 mmHg, 0 %). Es más, la mayoría de los estudios coinciden en la existencia de una mayor mortalidad perioperatoria asociada a la existencia de HTPP moderada-

grave, debido al desarrollo de fracaso del ventrículo derecho (47, 84). Por otra parte, varios autores avalan los buenos resultados del trasplante hepático para la HTPP leve-moderada (45, 46, 84, 85).

Sin embargo, la interpretación de los resultados de los diferentes estudios mencionados debe hacerse con cautela, puesto que la valoración de los parámetros hemodinámicos en muchos de ellos se realizaba en el mismo momento de la cirugía, y no en la evaluación pretrasplante, y además, los criterios diagnósticos empleados para la definición de HTPP y la clasificación de la gravedad no fueron homogéneos entre los estudios (52). En resumen, la presencia de HTPP, sobre todo las formas más graves sin respuesta al tratamiento, es una contraindicación para el trasplante hepático, ya que aumenta la incidencia de complicaciones cardiopulmonares durante el período perioperatorio. Esto tiene a su vez riesgo añadido para el injerto, como consecuencia de la congestión venosa retrógrada derivada de la disfunción del ventrículo derecho (86).

Independientemente del riesgo asociado al trasplante, la historia natural de la HTPP sin tratamiento conlleva un mal pronóstico a medio plazo. En un estudio retrospectivo realizado en pacientes con HTPP evaluados para trasplante hepático, se observó una supervivencia mediana de 15 meses. A los 5 años, el 14% de los pacientes que no recibieron tratamiento seguían vivos en comparación con un 45% de los que recibieron terapia vasodilatadora específica sin trasplante y un 67% de los que recibieron trasplante y tratamiento vasodilatador (36). Por otra parte, varios estudios (87, 88) han sugerido que los pacientes con HTPP, a pesar de tener parámetros hemodinámicos cardiopulmonares más favorables, presentan peor pronóstico en comparación con los enfermos de HAP idiopática,

con una supervivencia a los 3 años sin trasplante hepático de 38% frente a 72% (88), y supervivencia a los 5 años del 40% frente al 64% (87), respectivamente.

En el postrasplante la evolución de la HTPP es variable, habiéndose descrito casos de resolución del problema (89), persistencia (90), empeoramiento (91) o, incluso, la aparición de novo (92).

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA Y DIAGNOSTICO PRECOZ

Por lo previamente expuesto se deduce la relevancia de la detección la hipertensión pulmonar en pacientes cirróticos valorados para trasplante hepático (84). Además, en los estadios iniciales la HTPP suele ser oligosintomática, por lo que puede pasar desapercibida. Por ambos motivos, existe consenso (93-95) sobre la necesidad de realizar un adecuado diagnóstico precoz en la valoración pretrasplante que permite iniciar un tratamiento previo al acto quirúrgico e identificar aquellos pacientes con excesivo riesgo y que por tanto no deben ser trasplantados.

Ecocardiograma transtorácico tipo Doppler

El método de elección para el diagnóstico precoz de la HTPP en pacientes candidatos a trasplante hepático es el ecocardiograma transtorácico (ETT) tipo Doppler (24, 95) que permite sospechar de forma no invasiva la existencia de hipertensión pulmonar (39).

Mediante el ecocardiograma transtorácico se puede calcular la presión sistólica del ventrículo derecho, que equivale a la presión sistólica de la arteria

pulmonar (PSAP) en ausencia de patología obstructiva en el tracto de salida. Para poder estimar la PSAP se requiere de la detección de la onda de regurgitación tricuspídea (96, 97) y de la determinación de la presión en la aurícula derecha para la aplicación de la siguiente fórmula ($PSAP = 4 \times V_{RT}^2 + PAD$), en la cual V_{RT} representa la velocidad pico de la onda de regurgitación tricuspídea y PAD la presión de la aurícula derecha.

Con el fin de establecer el valor normal de PSAP y los posibles factores clínicos influyentes en su medición, se realizó un estudio amplio con 15596 sujetos con un ETT normal (que incluía aquéllos con regurgitación tricuspídea leve o incipiente). La PSAP se pudo estimar en 3790 casos de los que presentaron regurgitación tricuspídea, obteniéndose un valor medio de 28 ± 5 mmHg (IC 95%: 19-38 mmHg) (98), datos similares a otros estudios previos de menor tamaño muestral (99, 100). Al mismo tiempo, se observó que la PSAP era mayor en los varones, y aumentaba conforme lo hacían la edad y el índice de masa corporal (98).

La posibilidad de calcular la PSAP permite sospechar la existencia de hipertensión pulmonar, aunque resulta difícil establecer con precisión el umbral de la PSAP a partir del cual se debe realizar un estudio más exhaustivo. Se ha sugerido que valores de PSAP entre 36-50 mmHg o una velocidad pico de la onda de regurgitación tricuspídea entre 2,5-3 m/s (con una PAD normal de 5 mmHg) se pueden considerar como puntos de corte aceptables para el diagnóstico de sospecha de hipertensión pulmonar (3, 26, 29, 39, 101, 102).

Por otra parte, la ecocardiografía permite valorar otros parámetros que aportan información sobre la repercusión cardiaca de la hipertensión pulmonar y,

por tanto, la gravedad del proceso. Además, puede contribuir al diagnóstico diferencial de las posibles causas de hipertensión pulmonar al detectar, otras alteraciones como por ejemplo valvulopatías o cardiopatías congénitas y adquiridas.

En cuanto a la capacidad de la PSAP obtenida mediante ETT para el diagnóstico de la HTPP, varios estudios realizados en pacientes candidatos a trasplante hepático han intentado determinar su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) (93, 94, 103, 104). En estos estudios, se constató que el ETT posee una alta sensibilidad, especificidad y VPN, con valores cercanos al 90-100%, siendo el VPP marcadamente inferior, entre 30-50%. Lógicamente según el punto de corte elegido de PSAP (variable entre 30-50 mmHg) y los diferentes criterios diagnósticos considerados para el diagnóstico de HTPP, la capacidad diagnóstica del ecocardiograma transtorácico varía.

Por otro lado, se ha valorado la correlación entre la PSAP estimada con ecocardiograma y la PSAP o la PMAP, obtenidas por cateterismo cardíaco derecho, observándose en la mayoría de los casos una correlación moderada positiva ($r=0.55-0.78$) estadísticamente significativa (49, 94, 103). Sin embargo, algunos autores no han hallado resultados tan optimistas (93, 104); incluso se ha descrito la existencia de mayor discordancia entre ambas medidas cuanto más elevadas son los valores de PSAP estimadas con el ecocardiograma (49, 104). Esta hallazgo, junto con el bajo VPP hace que se haya establecido que todos los casos con sospecha ecocardiográfica de HTPP deben ser confirmados mediante un cateterismo cardíaco derecho (49, 93, 94, 103, 104).

A pesar de haber excluido HTPP inicialmente en un candidato a trasplante hepático, es importante evaluar los pacientes periódicamente para la presencia de HTPP durante el tiempo en lista. De hecho, en un estudio prospectivo realizado en pacientes con cirrosis evaluados para trasplante se ha descrito la posibilidad de desarrollar HTPP en tan sólo 2-3 meses (93). Según el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea Respiratoria y la Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, se recomienda la realización de al menos un ETT anual en aquellos pacientes sin datos iniciales de HTPP, y un seguimiento más frecuente de (dos o tres veces al año) en los pacientes con HTPP, con el fin de detectar precozmente aquellos casos con una evolución desfavorable (24).

Exploraciones básicas complementarias

El *electrocardiograma* (ECG) puede proporcionar información indirecta que indique la existencia de hipertensión pulmonar. Los signos observados más frecuentemente son los que indican hipertrofia del ventrículo derecho o desviación del eje cardiaco a la derecha, aunque también pueden verse datos de dilatación de la aurícula derecha. Se observan alteraciones del ECG en pacientes con HTPP hasta un 63% de los casos (51). La ausencia de alteraciones ECG no excluye la posibilidad de hipertensión pulmonar, incluso con alteraciones hemodinámicas graves. La sensibilidad (55%) y la especificidad (70%) del ECG son, por tanto, insuficientes para considerarlo como una herramienta útil en la detección de hipertensión pulmonar significativa (105).

La *radiografía de tórax* permite excluir la existencia de otras enfermedades pulmonares parenquimatosas asociadas o datos de cardiopatía

izquierda. Los hallazgos característicos HAP son la dilatación de la arteria pulmonar central, que contrasta con la pérdida de los vasos periféricos (26).

En la *gasometría arterial* se suele observar alcalosis respiratoria con hipocapnia (por hiperventilación alveolar) y, ocasionalmente, hipoxemia leve (38, 51).

Las *pruebas funcionales respiratorias* ayudan a identificar la existencia de patología pulmonar parenquimatosa de base. Es habitual en la HAP la disminución de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono y una reducción leve o moderada del volumen pulmonar (38).

El *test de la marcha de 6 minutos* es una prueba económica, reproducible y bien estandarizada que valora de forma objetiva la capacidad para el ejercicio en los pacientes con HAP. Se ha demostrado que la distancia recorrida durante los 6 minutos en condiciones basales, antes de haber comenzado un tratamiento vasodilatador específico, se relaciona con una menor supervivencia si es inferior a 250 m o inferior a 332 m, según diferentes estudios (106, 107).

DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN.

La prueba de referencia para el diagnóstico de certeza de HAP, incluida la HTPP, es el cateterismo cardíaco derecho. Mediante un catéter de Swan-Ganz se obtienen de forma precisa los parámetros hemodinámicos que la definen: la PMAP, la PCP y el GC. A partir de estos valores, se puede calcular las RVP según la Ley de Ohm.

Criterios diagnósticos.

El diagnóstico de HTPP requiere los criterios hemodinámicos que definen la hipertensión arterial pulmonar, junto con la presencia de hipertensión portal.

Sin embargo, los criterios diagnósticos de HTPP se han ido modificando a lo largo del tiempo (36). Inicialmente la definición se basaba exclusivamente en los valores de PMAP (> 25 mmHg) y PCP (< 15 mmHg), pero con el tiempo la elevación de la RVP fue adquiriendo mayor consideración, sin existir un claro consenso sobre el valor umbral patológico de RVP. En un principio, se consideró como criterio diagnóstico un valor de RVP por encima de $120 \text{ din.seg.cm}^{-5}$ (45, 66, 108). Posteriormente, el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea Respiratoria y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (Task Force ERS-EASL) elaboró un Documento de Consenso en el que finalmente estableció el límite en $\geq 240 \text{ din.seg.cm}^{-5}$ en función de datos previos de la literatura cardiológica (24), (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos actuales de hipertensión portopulmonar.
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión portal con GPVH > 5 mmHg.
<ul style="list-style-type: none"> Presión Media de la Arteria Pulmonar > 25 mmHg en reposo.
Presión arteria pulmonar enclavada o Presión Capilar Pulmonar normal, < 15 mmHg.
<ul style="list-style-type: none"> Resistencias Vasculares Pulmonares $\geq 240 \text{ din.seg.cm}^{-5}$ (ó ≥ 3 unidades Wood).

Abreviaturas: GPVH: gradiente de presión venosa hepática

Por otra parte, teniendo en cuenta la posible existencia de hipertensión pulmonar con un componente mixto (37), en los últimos años se ha propuesto

añadir el concepto de gradiente transpulmonar elevado con el fin de refinar el diagnóstico de HTPP (36, 49). Esto permite identificar casos de hipertensión arterial pulmonar en los que existe un componente asociado de hipertensión pulmonar venosa debido a sobrecarga de volumen. Así, se ha sugerido que, en pacientes con valores de PCP superiores a 15 mmHg, la presencia concomitante de un GTP elevado posibilita el diagnóstico de HTPP. El valor de GTP considerado en este sentido ha variado entre 10-15 mmHg (3, 24, 84); y las actuales guías norteamericanas de hipertensión pulmonar establecen un valor de GTP igual o superior a 12 mmHg (26). No obstante, y a pesar del importante valor fisiopatológico de este concepto, su utilización en la práctica clínica para el diagnóstico de HTPP aún no se ha extendido.

TEST DE VASODILATACIÓN AGUDA.

La prueba de vasodilatación aguda permite valorar el grado de reversibilidad de la hipertensión arterial pulmonar, y con ello determinar con más exactitud la gravedad y las expectativas terapéuticas de los pacientes. Consiste en la administración de fármacos vasodilatadores (generalmente epoprostenol i.v. u óxido nítrico inhalado) durante el cateterismo cardíaco derecho, para evaluar su efecto hemodinámico inmediato (26).

Los criterios de respuesta favorable al test de vasodilatación aguda han sido variables en los diferentes estudios. Inicialmente, se consideró como una respuesta positiva al test, la obtención de un descenso en la PMAP y en las RVP mayor o igual al 20%, junto con mantenimiento o aumento del GC. Esta definición fue establecida según los resultados de supervivencia obtenidos con el tratamiento a largo plazo con antagonistas de los canales de calcio en los

pacientes con HAP (109-111). No obstante, en las guías actuales sobre el tratamiento de HAP se define una respuesta positiva o favorable al test de vasodilatación aguda como un descenso de la PMAP mayor de 10 mmHg, para alcanzar un valor absoluto de PMAP menor o igual de 40 mmHg, sin cambios en el GC o con un aumento del mismo (26, 39, 112). Estos nuevos criterios fueron establecidos a partir de un estudio realizado en pacientes con HAP idiopática, en el cual se identificó como los pacientes con mejor pronóstico y mayor beneficio con el tratamiento a largo plazo con antagonistas del calcio, a aquéllos que presentaban los mencionados parámetros de respuesta a la administración aguda de epoprostenol intravenoso u óxido nítrico inhalado (113). Sin embargo, sólo un 10% de los pacientes con HAP idiopática que fueron evaluados cumplían estos criterios.

En el caso de la HTPP no se ha valorado la utilidad del test de vasodilatación aguda (114). Por un lado, no ha sido estudiado tan rigurosamente en este tipo de pacientes como en la HAP, ya que la respuesta positiva en el test, se ha asociado a mayor supervivencia en aquéllos con tratamiento a largo plazo con antagonistas del calcio, fármacos que no son recomendables en pacientes con cirrosis por sus efectos perjudiciales en la circulación esplácnica (109-111, 113, 115). Además, los escasos estudios realizados al respecto (108, 116, 117) han obtenido resultados diversos, atribuidos a los diferentes vasodilatadores empleados y las características de los pacientes. Un estudio realizado en 19 pacientes con HTPP comparó los resultados obtenidos en el test de vasodilatación aguda según el agente vasodilatador empleado (NO inhalado, epoprostenol intravenoso, y mononitrato de isosorbide (5-MNI) oral), con el objetivo de valorar si el tipo de agente utilizado influía en la magnitud y

características de la respuesta vasodilatadora aguda (114). Los autores observaron una mayor proporción de pacientes con respuesta vasodilatadora significativa cuando se empleó el epoprostenol intravenoso frente al uso de NO. Por otra parte, la mayoría de los respondedores a epoprostenol lo eran también al 5-MNI oral. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la falta de respuesta al NO inhalado en pacientes con HTPP. En primer lugar, el exceso de niveles de NO en las venas suprahepáticas (118) pudiera condicionar un mayor estado de vasodilatación pulmonar. Por otra parte se ha sugerido que exista una saturación del sistema efector del NO o alteraciones en la difusión alveolocapilar (119, 120). Esto último explicaría por el efecto beneficioso del 5-MNI administrado por vía oral, ya que es liberado a la pared del vaso desde la luz del mismo y actuaría más directamente sobre la célula endotelial (114).

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR SEGÚN LA GRAVEDAD.

La gravedad de la HAP se valora según el grado de disnea y de limitación de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, es decir, en diferentes clases funcionales (I-IV, de menor a mayor afectación) mediante la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Sin embargo, en los pacientes con cirrosis esta clasificación no es muy fiable, ya que puede verse interferida por la gravedad de la propia enfermedad hepática (52), y además pueden influir otras múltiples causas de disnea frecuentemente asociadas a la cirrosis, como la presencia de toracoascitis, síndrome hepatopulmonar o miocardiopatía del cirrótico (24, 121). De hecho, a diferencia de lo observado en la HAP, un estudio realizado para valorar factores pronósticos en pacientes con

HTPP, no observó relación entre la clase funcional según la NYHA y la supervivencia (122).

Clásicamente, se ha determinado la gravedad de la HTPP en función de diferentes valores de PSAP o PMAP (47, 52). En la actualidad, se acepta la clasificación en tres categorías según el grado de elevación de la PMAP (24): leve con PMAP entre 25 y 35 mmHg, moderada con entre 35 y 45 mmHg, y grave con PMAP por encima de 45 mmHg. La clasificación correcta en una de estas categorías resulta clave para establecer el pronóstico y las opciones terapéuticas ante un posible trasplante hepático (3, 24, 84).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

El tratamiento de la HTPP es análogo a otras formas de HAP, con excepción de algunos matices dadas las características fisopatológicas propias de los pacientes con cirrosis. Los objetivos del tratamiento son aumentar la supervivencia, mejorar la sintomatología y la tolerancia al esfuerzo, y en el caso de los candidatos a trasplante hepático, mejorar su situación hemodinámica hasta alcanzar un nivel de bajo riesgo de complicaciones perioperatorias.

En el tratamiento de la HTPP se distinguen varias pautas de actuación. En primer lugar, la aplicación de medidas generales junto al empleo de un tratamiento convencional para alteraciones cardiopulmonares (diuréticos, inotrópicos, etc.), y finalmente la utilización de tratamientos vasodilatadores pulmonares específicos de la hipertensión arterial pulmonar.

MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Dentro de este apartado se incluyen los siguientes aspectos:

Oxigenoterapia: La administración de oxigenoterapia crónica domiciliaria sólo deberá ser considerada en los casos que se asocien a hipoxemia grave ($pO_2 < 60$ mmHg). Sin embargo, en pacientes con HTPP raramente se produce esta hipoxemia grave, por lo que si se presenta es conveniente investigar la coexistencia de otras causas como por ejemplo un foramen oval permeable o el síndrome hepatopulmonar (24).

Diuréticos: El uso de diuréticos en los pacientes con HTPP se emplea como parte del tratamiento de la descompensación edemoascítica, y por otro lado, en casos de congestión pulmonar cuando exista una sobrecarga de volumen asociada ($GTP \geq 12$ mmHg y $PCP > 15$ mmHg), o congestión hepática por fallo cardíaco derecho. No obstante, deben ser prescritos con precaución y con vigilancia estrecha ya que pueden provocar depleción de volumen con deterioro de la función renal, alteraciones hidroelectrolíticas y disminución de la precarga, pudiendo favorecer así el desarrollo de fallo cardíaco derecho (24).

Digoxina: Su beneficio en pacientes con HTPP es desconocido. Aunque en la HAP la administración aguda parece mejorar el gasto cardíaco, tiene un margen terapéutico estrecho que hace que el riesgo de toxicidad sea muy elevado, por lo que su empleo es muy complejo en pacientes con cirrosis que frecuentemente tienen una función renal comprometida. También se ha empleado en la HAP para controlar la frecuencia cuando aparecen taquiarritmias auriculares secundarias.

Antagonistas del calcio: Su uso en los pacientes con HAP ha demostrado ofrecer beneficios en términos de supervivencia en aquéllos con respuesta favorable en el test de vasodilatación aguda (109-111, 113, 123). Sin

embargo, en pacientes con cirrosis puede dar lugar a aumento de la presión portal a través de un incremento del flujo portal por vasodilatación esplácnica. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes con HTPP (115, 124).

Betabloqueantes: Aún no se ha dilucidado el papel de los betabloqueantes en los pacientes con HAP. Algunos autores han sugerido que pueden resultar perjudiciales en la HAP por su efecto vasoconstrictor, mientras que otros sugieren que pudieran tener un efecto beneficioso como ocurre en la insuficiencia cardíaca izquierda crónica (125). Aunque no se ha observado empeoramiento en las características clínicas, funcionales o hemodinámicas en pacientes diagnosticados de HAP que reciben tratamiento con betabloqueantes por otros problemas concomitantes, todavía no se han valorado específicamente los posibles riesgos o beneficios de su uso en la HAP (126).

En el contexto de la cirrosis hepática, el uso de betabloqueantes no cardiosselectivos supone uno de los pilares de la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia digestiva por varices (127-129). Por este motivo, la influencia de los betabloqueantes sobre la circulación pulmonar en la HTPP adquiere aún mayor interés. En pacientes con HTPP moderada o grave (125) se ha observado que la retirada de betabloqueantes daba lugar a una mejoría en la capacidad para el ejercicio, valorada mediante el aumento de la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min, así como una mejoría en los parámetros hemodinámicos determinados por cateterismo cardíaco (mayor gasto cardíaco y disminución de las RVP), probablemente debido a la desaparición del efecto inotrópico negativo y vasoconstrictor que provocan estos fármacos. Sin embargo, sólo fueron incluidos en el estudio un número reducido de pacientes sin seguimiento a largo plazo, por

lo que los resultados deben interpretarse con cautela. A raíz de este único estudio, algunos autores (125, 130) sugieren la retirada de los betabloqueantes en los pacientes con HTPP moderada o grave, pudiendo realizarse profilaxis de hemorragia por varices con sesiones de ligadura y controles endoscópicos periódicos. En todo caso, se precisan más estudios antes de establecer recomendaciones firmes.

Anticoagulación oral: es empleada habitualmente en la HAP, por su posible efecto sobre las trombosis in situ a nivel de las arteriolas pulmonares. Clásicamente, se ha considerado que los pacientes con cirrosis tienen un riesgo aumentado de sangrado por las alteraciones en la síntesis de factores de coagulación y por la trombocitopenia asociadas a la insuficiencia hepática e hipertensión portal. Por este motivo, se ha considerado que la anticoagulación oral estaba contraindicada en estos pacientes. Sin embargo, en los últimos años, diferentes estudios han demostrado que en la cirrosis existe un desequilibrio entre los factores pro y anticoagulantes con tendencia a un estado procoagulante excepto en condiciones de trombopenia extrema o sepsis (131, 132). Por todo ello, probablemente se pueda replantear el uso de la anticoagulación en pacientes con HTPP bajo un control estricto, de manera individualizada y realizando una profilaxis de sangrado por varices adecuada.

También se ha valorado como opción terapéutica en la HAP el empleo de nitratos orgánicos de acción larga (5-MNI), pero la experiencia es muy limitada (133). En la HTPP sólo se ha descrito un caso de utilización de 5-MNI de forma crónica, observando un efecto favorable sobre la hemodinámica pulmonar y esplácnica debido a su potente acción vasodilatadora (134).

TRATAMIENTO VASODILATADOR ESPECÍFICO

El tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar consiste en la administración de fármacos con acción moduladora de la función endotelial y en la célula muscular lisa a través de las tres vías principales implicadas en su fisiopatología: la vía prostaciclina-AMPC, la vía de la endotelina-1 y la vía óxido nítrico-GMPc. Actualmente se dispone de tres grupos de fármacos que ejercen su acción mediante estas vías (Tabla 4).

El grupo de los *prostanoides*, con el epoprostenol intravenoso, es el más estudiado y sobre el que se tiene mayor experiencia de uso en la HTPP, observándose gran eficacia terapéutica al igual que en la HAP (135, 136). No obstante, su obligada administración por vía intravenosa en perfusión continua, a través de catéter central, y sus efectos secundarios, han provocado la búsqueda de opciones terapéuticas alternativas.

El bosentán, un *inhibidor inespecífico de los receptores de ET-1*, ha demostrado una gran eficacia en la mejoría clínica y hemodinámica en la HTPP (137, 138), siendo su administración por vía oral. Clásicamente, su uso se ha visto limitado en pacientes con cirrosis debido a la hepatotoxicidad (139) observada en pacientes con HAP. Este efecto tóxico sería consecuencia de la acumulación de sales biliares en el interior de los hepatocitos por el bloqueo de su transportador correspondiente (140). No obstante, existen estudios de pequeño tamaño realizados en pacientes con cirrosis grado A de Child que han demostrado su tolerabilidad sin evidenciar daño hepático asociado (137, 141). Por otro lado, con el ambrisentán, inhibidor específico del receptor ET_A, también se han observado buenos resultados hemodinámicos y sin hepatotoxicidad (142).

Por último, dentro del grupo de los *inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)* que inhiben la degradación del NO, potenciando así su acción vasodilatadora a través de la vía del GMPc, el sildenafil es el agente más reconocido. Su uso se ha comprobado eficaz y seguro en pequeñas series de pacientes con HTPP, mejorando su clínica, la capacidad funcional, y los parámetros hemodinámicos (143, 144).

En definitiva, la eficacia y seguridad de estos fármacos se ha demostrado en casos de HAP idiopática a través de ensayos clínicos controlados y multicéntricos. Sin embargo, la evidencia que apoye su uso en la HTPP, bien en monoterapia o en combinación, es escasa, obtenida mediante estudios no controlados, con un número escaso de pacientes y períodos de seguimiento cortos. Actualmente, todavía son necesarios estudios prospectivos controlados y aleatorizados para poder hacer recomendaciones sobre el tratamiento óptimo en pacientes con HTPP.

Tabla 4. Grupos terapéuticos específicos para el tratamiento de la HTPP.

Mecanismo acción	Fármaco	Vía Administración	Efectos Adversos
Prostanoides			
Vía prostaciclina-AMPC	Epoprostenol	Intravenoso (vía central con perfusión continua)	Infección y trombosis del catéter. Dolor en zona infusión. Hiperesplenismo.
	Iloprost	Inhalado	<u>En general:</u> Cefalea, dolor mandibular, diarrea, náuseas y vómitos
	Teprostinil	Subcutáneo (bomba microinfusión)	
	Beraprost	Oral	
Antagonistas de ET- 1			
Bloqueo receptores ET-1	Bosentán (ET _A y ET _B)**	Oral	Hepatotoxicidad, tos, síncope
	Ambrisentán (ET _A)	Oral	<u>En general:</u> cefalea, mareo, edemas periféricos
	Sitaxentán (ET _A)	Oral	
Inhibidores de la PDE-5			
Vía óxido nítrico-GMPC	Sildenafil	Oral	<u>En general:</u> Cefalea, mialgias, diarrea, dispepsia, dolor de espalda, enrojecimiento
	Tadalafil	Oral	
	Vardenafilo	Oral	

** Receptores de endotelina sobre los que el fármaco realiza su efecto. **Abreviaturas:** AMPc adenosinmonofosfato cíclico. ET: endotelina tipo 1. ET A : receptor tipo A de la endotelina 1, ET B receptor tipo B de la endotelina 1. PDE-5 Fosfodiesterasa tipo 5. GMPc guanosismonofosfato cíclico.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La evaluación precisa de la existencia y gravedad de la HTPP es crítica en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático debido a sus implicaciones pronósticas, ya que determina un mayor riesgo perioperatorio y de mortalidad precoz, principalmente en los casos graves (84).

Sin embargo, el proceso diagnóstico actual para la HTPP presenta varios aspectos problemáticos de gran relevancia:

- En primer lugar, aunque el diagnóstico de sospecha se realiza mediante ecocardiograma transtorácico en todos los candidatos a trasplante, el diagnóstico final se confirma mediante la realización de estudio hemodinámico sólo en aquellos pacientes preseleccionados por un resultado sugestivo de HTPP en el ETT, en vez de a partir de la población general de pacientes con cirrosis. Múltiples estudios han intentado definir cuál es la validez diagnóstica del ETT (93, 94, 104), comparándolo con el cateterismo cardiaco derecho (el estándar oro); no obstante, esta valoración también se ha realizado en poblaciones preseleccionadas según los hallazgos del ETT. Además el punto de corte que selecciona los pacientes para el estudio hemodinámico no ha sido uniforme en los diferentes estudios. Por tanto, el algoritmo diagnóstico actual puede no ser aplicable a la totalidad de los pacientes e, igualmente, la prevalencia comunicada de la enfermedad en la población podría estar incorrectamente estimada. La posibilidad de validar el rendimiento diagnóstico del ecocardiograma transtorácico para la HTPP en una cohorte de pacientes no previamente seleccionados permitiría establecer con mayor validez el punto de corte de PSAP estimada a

partir del cual se deban realizar estudios adicionales además de una estimación más precisa de la prevalencia.

- El segundo aspecto, descrito a continuación, es probablemente de mayor interés por su trascendencia fisiopatológica y pronóstica, ya que afecta a la definición y al diagnóstico de HTPP basados clásicamente en los conocimientos existentes sobre la hipertensión pulmonar arterial primaria o idiopática.

En este sentido es importante destacar que la valoración de la RVP, factor imprescindible para el diagnóstico de certeza de HTPP, se obtiene a partir de la aplicación de una fórmula matemática basada en la ley de Ohm, en la que intervienen parámetros hemodinámicos claramente alterados en el contexto de la circulación hiperdinámica de la cirrosis avanzada (fundamentalmente, la elevación del gasto cardiaco). Debido a la relación inversamente proporcional entre la RVP y el GC, parece lógico pensar que los pacientes cirróticos puedan presentar de forma basal una RVP calculada menores que los enfermos sin cirrosis. De hecho, algunos estudios han observado que, a pesar de tener un patrón hemodinámico más favorable, los pacientes con HTPP presentan un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global y mayor número de eventos cardiopulmonares en comparación con los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (87, 88). Este dato sugiere que la historia natural de ambos tipos de pacientes pueda ser distinta, y no sólo por la enfermedad hepática de base sino, probablemente, debido a unas características hemodinámicas diferentes como es la circulación hiperdinámica propia del paciente con cirrosis (19). Es más, si los pacientes con cirrosis sin hipertensión portopulmonar tuvieran una vasodilatación pulmonar de base, se podría especular que los pacientes cirróticos con HTPP, precisarían un

daño histológico mucho mayor en la microcirculación pulmonar que el presente en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar sin cirrosis para alcanzar el mismo umbral de RVP. Este concepto viene expresado de manera indirecta por el gradiente transpulmonar, que representa el obstáculo hemodinámico producido en el lecho vascular pulmonar. Un mayor daño arteriolar (y por tanto un mayor gradiente transpulmonar) podría justificar la peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia global previamente descrita, a pesar de un mejor perfil hemodinámico (87, 88). Una segunda posibilidad para alcanzar el mismo umbral de RVP estaría mediada por una gran reducción del gasto cardiaco, situación no presente en la cirrosis avanzada, salvo en casos de HTPP muy grave que curse con fallo cardiaco derecho.

Por lo tanto, si los pacientes con HTPP e hipertensión arterial pulmonar idiopática parten de condiciones hemodinámicas sistémicas diferentes que pudieran ser determinantes en la historia natural, es posible que se precise la aplicación de criterios diagnósticos específicos para cada una de ellas.

Por tanto, las hipótesis de la presente tesis son:

- El ecocardiograma transtorácico es una herramienta válida y precisa para el diagnóstico de HTPP en una población de pacientes cirróticos no preseleccionada previamente.
- Los pacientes con cirrosis sin hipertensión pulmonar tienen menor resistencia vascular pulmonar que los pacientes sin cirrosis sin hipertensión pulmonar.
- Los pacientes con hipertensión portopulmonar requieren de un mayor grado de compromiso circulatorio intrapulmonar para alcanzar los valores umbrales definidos para su diagnóstico actual.

OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia de HTPP en una muestra representativa de pacientes cirróticos con hipertensión portal no previamente seleccionada mediante ecocardiograma transtorácico.
2. Evaluar la capacidad diagnóstica del ecocardiograma transtorácico para la detección de HTPP comparándolo con la mejor prueba de referencia, el cateterismo cardiaco derecho.
3. Caracterizar el patrón circulatorio esplácnico y sistémico de los pacientes con hipertensión portopulmonar:
 - a) Comparar las características clínicas y de la hemodinámica esplácnica de los pacientes cirróticos con y sin hipertensión portopulmonar.
 - b) Caracterizar el patrón hemodinámico de la circulación pulmonar en pacientes cirróticos mediante la comparación con una población sin enfermedad hepática de base.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, transversal, con recogida retrospectiva de datos, realizado en un hospital terciario de referencia en el tratamiento de las enfermedades hepáticas y cardíacas (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, HGUGM).

SELECCIÓN DE PACIENTES

Población de pacientes con cirrosis

Se evaluaron para su potencial inclusión en el estudio a todos los pacientes a los que se realizó un estudio hemodinámico hepático y sistémico entre marzo de 1995 y febrero de 2007, en el laboratorio de Hemodinámica Hepática del HGUGM.

Los criterios de exclusión fueron:

- Ausencia de cirrosis hepática (evaluada mediante datos histológicos o mediante criterios clínicos y ultrasonográficos).
- Ausencia de criterios clínicos o hemodinámicos de hipertensión portal
- Trasplante hepático previo
- Período de tiempo entre la realización del ecocardiograma transtorácico y el estudio hemodinámico superior a un año, o desconocido.

Aquellos pacientes con más de un estudio hemodinámico sólo se incluyeron en una ocasión.

En total, la población de estudio estuvo constituida por 600 pacientes (Figura 4).

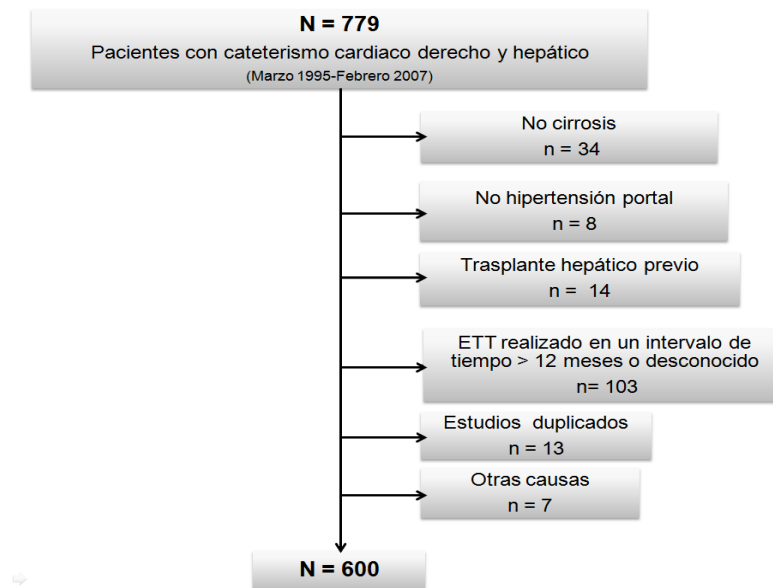


Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes de la población con cirrosis.

Abreviaturas: ETT ecocardiograma transtorácico.

Población de pacientes sin cirrosis

Como población de comparación se seleccionó un grupo constituido por 120 pacientes con un cateterismo cardiaco derecho, recogidos de forma consecutiva entre marzo de 2010 y febrero de 2011, y que tuvieron indicación de realización de cateterismo cardiaco derecho por:

- Sospecha ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.
- Cumplimentación del protocolo de seguimiento evolutivo del postrasplante cardiaco (con normofunción del injerto)
- Evaluación hemodinámica previa a la realización de una cirugía cardiaca.

Con el objetivo de excluir pacientes con sobrecarga cardiaca izquierda franca que pudiera suponer un sesgo en el análisis, se consideró como criterio de

inclusión principal un valor de PCP inferior a 20 mmHg. El único criterio de exclusión fue:

- Antecedentes de cirrosis hepática con hipertensión portal.

Los cateterismos cardiacos se realizaron en la Unidad de Hemodinámica del Servicio de Cardiología del HGUGM.

Finalmente, la población de comparación de pacientes sin cirrosis estuvo constituida por 118 pacientes.

VARIABLES DE ESTUDIO

Población de pacientes con cirrosis

Se obtuvieron los siguientes parámetros:

1. Demográficos y clínicos: edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática, grado de la clasificación de Child-Pugh, existencia de hepatocarcinoma, derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) y tratamiento con betabloqueantes.
2. Parámetros de los análisis sanguíneos necesarios para el cálculo de la puntuación MELD: INR, bilirrubina, creatinina.
3. Parámetros hemodinámicos esplácnicos:
 - presión suprahepática enclavada (PSHE); (mmHg)
 - presión suprahepática libre (PSHL); (mmHg)
 - gradiente de presión venosa hepática (GPVH=PSHE-PSHL); (mmHg)
4. Parámetros hemodinámicos cardiopulmonares:
 - presión media de la arteria pulmonar (PMAP); (mmHg)

- presión capilar pulmonar (PCP); (mmHg)
- presión en la aurícula derecha (PAD); (mmHg)
- gasto cardiaco (GC); (l/min)
- gradiente transpulmonar (GTP), [calculado como la diferencia: PMAP-PCP; (mmHg)]
- resistencias vasculares sistémicas (RVS), [calculada a partir de la ley de Ohm como sigue: $RVS = (Presión\ Arterial\ Media - Presión\ Aurícula\ Derecha) \times 80 / GC$; (din. s. cm^{-5})]
- resistencias vasculares pulmonares (RVP), [calculadas a partir de la ley de Ohm como sigue: $RVP = (PMAP - PCP) \times 80 / GC$; (din. s. cm^{-5})]

5. Hallazgos en el ecocardiograma Doppler transtorácico:

- presencia o ausencia de regurgitación tricuspídea
- presión sistólica estimada de la arteria pulmonar; (mmHg)

Población de pacientes sin cirrosis

1. Demográficos y clínicos: edad, sexo, etiología de la enfermedad cardiopulmonar.
2. Parámetros hemodinámicos cardiopulmonares: idénticos a los recogidos en la población de pacientes con cirrosis.

No se registraron variables ecocardiográficas en esta población.

ESTUDIO HEMODINÁMICO HEPÁTICO Y SISTÉMICO.

El estudio hemodinámico hepático se realizó con el paciente en decúbito supino. Después de la administración de anestesia local, se colocó un catéter-introductor de 8F (Medikit Co Ltd. Tokio, Japón) según la técnica de Seldinger en la vena yugular o femoral derecha. A través del mismo se introdujo un catéter multipropósito bajo control fluoroscópico para canalizar una vena suprahepática, generalmente la derecha. Posteriormente se introdujo una guía a través del catéter multipropósito, que después se retiró para introducir sobre la guía un catéter-balón de 7F (Medi-Tech, Boston Scientific Cork Ltd, Cork, Irlanda) hasta la vena suprahepática. Una vez el catéter-balón estuvo adecuadamente colocado, se registró la presión suprahepática libre (PSHL) que equivale a la presión en la vena cava inferior. A continuación, se procedió al enclavamiento del catéter en la luz de la vena suprahepática con el balón distal inflado, para obtener así la presión suprahepática enclavada (PSHE) que equivale a la presión en el territorio sinusoidal. La diferencia entre ambas presiones (PSHE y PSHL) se utilizó para la obtención del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), (ver Figura 5).

El estudio hemodinámico sistémico se realizó mediante cateterismo cardíaco derecho con la utilización de un catéter de Swan-Ganz (145). El catéter se introdujo a través del mismo acceso empleado para el cateterismo hepático y se progresó hasta la arteria pulmonar derecha. Una vez allí, se midió la presión media de la arteria pulmonar (PMAP), a continuación se infló el balón distal ocluyendo la rama de la arteria pulmonar completamente para obtener la medida de la presión de la arteria pulmonar enclavada o la presión capilar pulmonar (PCP). En tercer lugar, a través del orificio proximal se realizó la medida de la

presión en aurícula derecha (PAD). El gasto cardíaco (GC) se midió mediante la técnica de termodilución inyectando 10 cc de suero salino a 0°C a través del orificio proximal y midiendo en el extremo distal los cambios de termorresistencia producidos. Se realizaron al menos tres medidas para calcular la media de los valores obtenidos, desechando aquellas medidas en las que existe una diferencia mayor de 0,5 l/min.

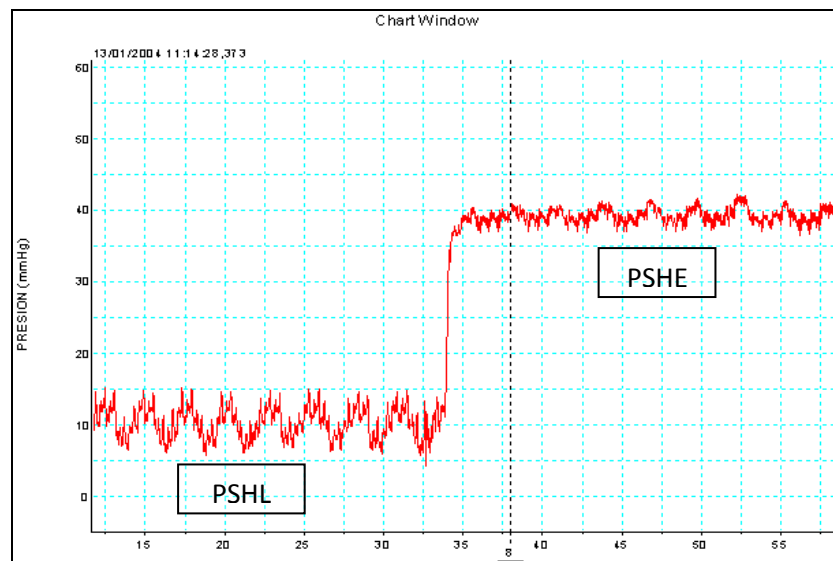


Figura 5. Trazado gráfico demostrativo para la medición de GPVH. La diferencia entre PSHE y PSHL será el GPVH, estimación indirecta del grado de hipertensión portal.

Abreviaturas: PSHL: presión suprahepática libre. PSHE: presión suprahepática enclavada. GPVH: gradiente de presión venosa hepática.

Todas las medidas hemodinámicas se registraron de forma digital continua, a través de un sistema multicanal, para su análisis posterior (Power-Lab 45, AD Instrument, Chalgrove, UK).

En los pacientes sin cirrosis, se realizaron los estudios hemodinámicos cardiopulmonares de forma similar a los pacientes cirróticos. No obstante, en ellos no se realizó medición de parámetros de la hemodinámica esplácnica.

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO TIPO DOPPLER

En todos los pacientes incluidos se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico con modo-M y de imagen bidimensional con técnica Doppler pulsado y de onda continua para el cálculo de flujos sanguíneos, gradientes transvalvulares y diámetros auriculares y ventriculares. Los resultados fueron interpretados por especialistas del Servicio de Cardiología del HGUGM. Para la realización de este estudio se recopilaron los datos para la estimación de la Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar (PSAP), la cual corresponde, en ausencia de patología en el tracto de salida del ventrículo derecho, a la Presión Sistólica del Ventrículo Derecho (PSVD). El cálculo de la PSVD se realiza a partir del gradiente de presión transtricuspídeo mediante el uso de la ecuación de Bernoulli modificada, para la cual resulta fundamental obtener el punto de velocidad máxima de la curva de regurgitación sistólica tricuspídea (V_{TR}). La ausencia de regurgitación tricuspídea impide el cálculo de PSAP.

$$\text{Gradiente sistólico transtricuspídeo} = \text{PSVD} - \text{PAD} = 4 \times V_{TR}^2$$

$$\text{PSVD} = 4 \times V_{TR}^2 + \text{PAD}$$

$$\text{PSAP} = \text{PSVD} = 4 \times V_{TR}^2 + \text{PAD}$$

Por otro lado, se precisa la estimación de la presión de la aurícula derecha (PAD), calculada mediante el diámetro de la vena cava inferior y el grado de colapso de la misma con la respiración. Los valores estimados de la PAD pueden variar desde 4 mmHg si el diámetro de la vena cava es menor de 15 mm, 10 mmHg con colapso > 50% con la inspiración y diámetro entre 15-20 mm, 14 mmHg con colapso < 50% y diámetro entre 15-20 mm, 20 mmHg si no existe colapso y/o el diámetro es mayor de 20 mm (145, 146).

DEFINICIONES HEMODINÁMICAS DE H.PORTOPULMONAR

Con la finalidad de evaluar la variabilidad de la prevalencia de hipertensión portopulmonar según los criterios diagnósticos hemodinámicos utilizados, se emplearon, de acuerdo con la literatura, cuatro definiciones con diferentes umbrales para la RVP y según la inclusión del GTP (Tabla 5).

Definición I: Corresponde a los criterios diagnósticos actuales, establecidos desde 2004 por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea Respiratoria y por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, **(criterios Task Force ERS-EASL)**.

Definición II: Es igual a la definición actual pero incluyendo la posibilidad de diagnosticar aquellos casos con PCP > 15 mmHg siempre y cuando exista un GTP \geq 12 mmHg, **(criterios actuales extendidos)**.

Definición III: Corresponde a los criterios diagnósticos previos a la definición actual; la principal diferencia estriba en el umbral diagnóstico de las RVP (120 dinas.seg.cm⁻⁵), **(criterios tradicionales)**.

Definición IV: Es igual a la definición tradicional, pero también considerando la posibilidad de incluir pacientes con valores de PCP > 15 mmHg siempre que exista un valor de GTP \geq 12 mmHg **(criterios tradicionales extendidos)**.

Con objeto de clarificar la exposición de la presente tesis se consideraron para el diagnóstico de HTPP los criterios actuales extendidos (RVP \geq 240 din.s.cm⁻⁵, con el GTP \geq 12 mmHg cuando la PCP fuera mayor de 15 mmHg).

Tabla 5. Diferentes definiciones hemodinámicas de HTPP

Definición I: Criterios actuales Task Force ERS-EASL	<ul style="list-style-type: none"> - PMAP \geq 25 mmHg - PCP $<$ 15 mmHg - RVP \geq 240 din.seg.cm⁻⁵
Definición II: Criterios actuales extendidos	<ul style="list-style-type: none"> - PMAP \geq 25 mmHg - PCP $<$ 15 mmHg ó PCP $>$15 mmHg con GTP \geq 12 mmHg - RVP \geq 240 din.seg.cm⁻⁵
Definición III: Criterios tradicionales	<ul style="list-style-type: none"> - PMAP \geq 25 mmHg - PCP $<$ 15 mmHg - RVP \geq 120 din.seg.cm⁻⁵
Definición IV: Criterios tradicionales extendidos	<ul style="list-style-type: none"> - PMAP \geq 25 mmHg - PCP $<$ 15 mmHg ó PCP $>$15 mmHg con GTP \geq 12 mmHg - RVP \geq 120 din.seg.cm⁻⁵

Abreviaturas :PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN

Para la comparación de las alteraciones en la circulación pulmonar, los pacientes, tanto cirróticos como no cirróticos, fueron separados en tres grupos de acuerdo a los parámetros hemodinámicos descritos en la Tabla 6.

Tabla 6. Definiciones de los tres grupos de pacientes para la comparación del patrón hemodinámico pulmonar

GRUPO A	Ausencia de hipertensión pulmonar arterial
GRUPO B	Alteración intermedia <ul style="list-style-type: none"> - PMAP \geq 25 mmHg - PCP $<$15 mmHg o PCP \geq 15 mmHg con GTP \geq 12 mmHg - RVP = 120-240 mmHg.
GRUPO C	Hipertensión arterial pulmonar <ul style="list-style-type: none"> - PMAP \geq 25 mmHg, - PCP $<$15 mmHg o PCP \geq 15 mmHg con GTP \geq 12 mmHg - RVP \geq 240 mmHg.

Abreviaturas: PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

Los pacientes asignados al grupo A no tenían criterios de hipertensión arterial pulmonar; por su parte, el grupo B, representa una situación intermedia de alteración en la hemodinámica pulmonar, ($RVP > 120 \text{ din.s.cm}^{-5}$ (45, 47, 66), pero sin alcanzar el punto de corte de $240 \text{ din.s.cm}^{-5}$ aceptado en la definición actual); finalmente el grupo C, incorpora a los pacientes con los criterios diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar. Como se comentó previamente, se ha considerado el $GTP > 12 \text{ mmHg}$ para las definiciones del grupo B y C. De esta manera se tienen en cuenta aquellos pacientes que presenten un componente de congestión venosa pulmonar además de la propia hipertensión arterial pulmonar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó con los programas SPSS versión 15.0. y MedCalc, versión 11.1.10.

- Las variables cualitativas o categóricas se describieron como porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron con medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) según tuvieran o no una distribución normal, respectivamente. La prueba de normalidad se realizó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

- Las comparaciones de variables categóricas se realizaron mediante la prueba de la Chi-cuadrado o el test de Fisher.

Puesto que la mayoría de las variables cuantitativas presentaron una distribución no normal su comparación se realizó mediante pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney).

Para la evaluación de la capacidad del ecocardiograma transtorácico Doppler para el diagnóstico de hipertensión portopulmonar, se realizaron los siguientes análisis:

- Correlación de la PSAP medida mediante ultrasonografía y la PMAP del cateterismo cardiaco derecho mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

- Cálculo del mejor punto de corte de la PSAP (medida mediante el ecocardiograma transtorácico) para el diagnóstico de HTPP mediante el análisis de curvas ROC.

Para comparar las características hemodinámicas de las poblaciones de pacientes con y sin cirrosis, se compararon las medias de los parámetros hemodinámicos entre los tres grupos previamente definidos (A, B y C) mediante la t de Student para datos no apareados

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HGUGM.

RESULTADOS

RESULTADOS

Descripción de las características de los pacientes con cirrosis.

La población de estudio incluyó finalmente 600 pacientes a los que se realizó un estudio hemodinámico sistémico y hepático entre marzo de 1995 y febrero de 2007 y no cumplieron ninguno de los criterios de exclusión establecidos (Figura 1). Sus características clínicas y hemodinámicas basales se describen en la Tabla 7. Cuatrocientos sesenta y cinco pacientes (77,5%) fueron hombres y 135 (22,5%) mujeres, con una mediana de edad de 54 (47-60) años. La causa más frecuente de la cirrosis fue el etilismo crónico (41,0%), seguida de las hepatitis virales (38,4% para VHC y 10,1% para VHB). La mayoría de los pacientes pertenecían al grado B de Child-Pugh (A: 14,7%, B: 54,3%, C: 31,0 %), presentando una puntuación mediana de MELD de 15,0 (12,0-19,0) puntos. Trescientos veintisiete pacientes (54,5%) recibieron trasplante hepático, con una mediana de 6 meses (3,0-10,5) de tiempo de espera tras la realización del estudio hemodinámico. No se trasplantó ningún paciente con HTPP.

Tabla 7. Características clínicas, bioquímicas y hemodinámicas basales de la población de pacientes con cirrosis

Características clínicas	
Sexo Hombre (%)	475 (77,5)
Edad (años)	54 (47-60)
Etiología (%)**	
Alcohol	245 (41,0)
VHC	229 (38,4)
VHB	60 (10,1)
Colestásicas	35 (5,8)
Metabólicas	9 (1,5)
Otras	19 (3,2)
Child-Pugh (%) ***	
A	85 (14,7)
B	315 (54,3)
C	180 (31,0)
MELD (puntos)	15,0 (12,0-19,0)
CHC (%)	140 (23,5)
β-Bloqueantes (%)	227 (40,5)
DPPI (%)	19 (3,2)
Trasplante (%)	327 (54,5)
Características bioquímicas	
Bilirrubina (mg/dl)	2,5 (1,6-4,6)
INR (UI)	1,4 (1,2-1,7)
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,7-1,1)
Características ecocardiográficas	
Regurgitación Tricuspídea (%)	234 (39,3)
PSAP (mmHg)	35,0 (30,0-44,0)
Características hemodinámicas	
GPVH (mmHg)	18,5 (6,1)
PMAP (mmHg)	14,5 (11,5-18,0)
PCP (mmHg)	8,5 (6,0-11,5)
GTP (mmHg)	6,0 (4,0-7,5)
PAD (mmHg)	5,0 (3,0-7,0)
RVP (din.s.cm ⁻⁵)	62,7 (45,4-87,7)
RVS (din.s.cm ⁻⁵)	848,0 (653,0-1102,0)
GC (l/min)	7,1 (5,6 – 8,8)
FC (latidos por minuto)	71 (61-82)

Las variables con distribución normal se expresan como medias con desviación estándar. Las variables con distribución no normal mediante mediana y rango intercuartílico. **3 pacientes con valores perdidos. *** 20 pacientes con valores perdidos. **Abreviaturas:** VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; CHC: carcinoma hepatocelular; MELD: model for end-stage liver disease; INR: razón normalizada internacional; DPPI: derivación percutánea portosistémica intrahepática; GPVH: gradiente de presión venosa hepática; PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica; GC: gasto cardíaco; FC: frecuencia cardíaca.

Prevalencia de hipertensión portopulmonar.

La distribución de los pacientes con cirrosis de acuerdo a los parámetros hemodinámicos pulmonares se muestra en la Figura 6.

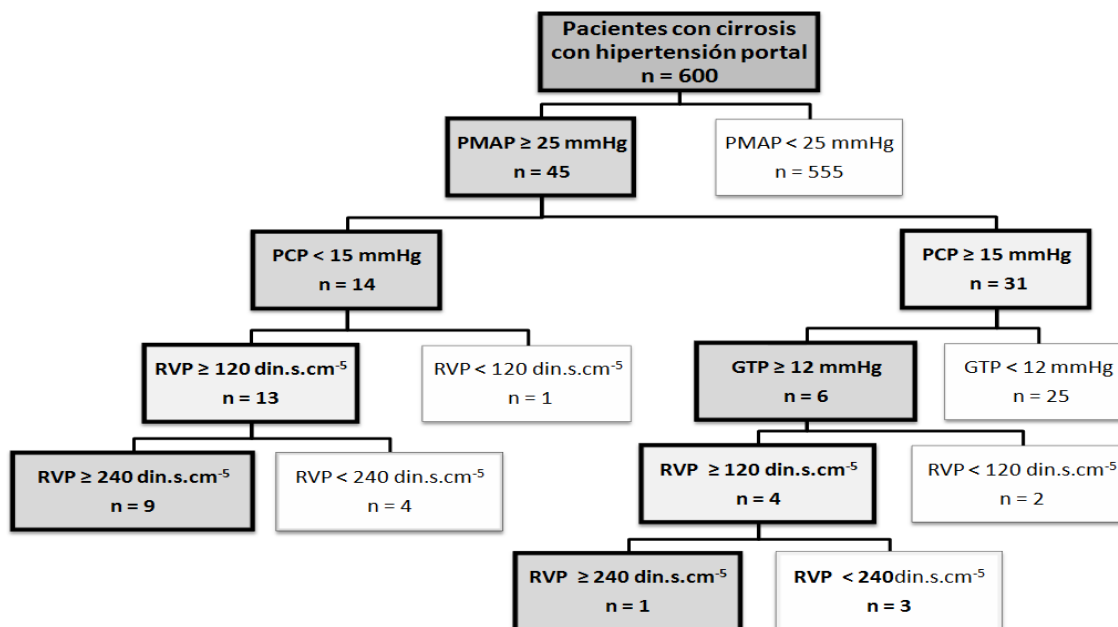


Figura 6. Distribución de los pacientes cirróticos en función de los criterios hemodinámicos considerados para el diagnóstico de HTPP.

Abreviaturas: PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar

Según la definición previamente establecida la prevalencia global de HTPP fue de 1,7 % (IC 95%: 0.82-3.08).

El impacto de los diferentes criterios diagnósticos utilizados para el cálculo de la prevalencia de HTPP se observa en la Tabla 8. La prevalencia disminuyó cuando se consideró un punto de corte de RVP más elevado (≥ 240 din.s.cm⁻⁵), y por tanto, más estricto. Por otra parte, si se incluía el criterio diagnóstico de $GTP \geq 12$ mmHg en los casos con $PCP > 15$ mmHg, la prevalencia aumentó, al permitir diagnosticar pacientes con incremento de la RVP y sobrecarga de volumen.

Tabla 8. Prevalencia de hipertensión portopulmonar según diferentes definiciones.

Definición de hipertensión portopulmonar	N	Prevalencia	IC (95%)
I. Criterios actuales (Task Force ERS-EASL)	9	1.5 %	0.69-2.83
II. Criterios actuales extendidos (con PCP \geq 15mmHg y GTP \geq 12 mmHg)	10	1.7%	0.82-3.08
III. Criterios tradicionales (RVP \geq 120 din.s.cm ⁻⁵)	13	2.2 %	0,92-3,14
IV. Criterios tradicionales extendidos (con PCP \geq 15mmHg y GTP \geq 12 mmHg)	17	2.8%	1,42-4,24

Abreviaturas: ERS: european respiratory society. EASL: european association for study of the liver. N:número de pacientes. IC: intervalo de confianza. PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar

Descripción de las características de los pacientes con hipertensión portopulmonar.

La descripción de las características clínicas, bioquímicas y hemodinámicas del subgrupo de pacientes con HTPP se resume en la Tabla 9. La causa más frecuente de cirrosis fue la infección por VHC (n=5; 50 %) y el consumo de alcohol (n=3; 30 %). Los enfermos presentaron un deterioro moderado de la función hepática (mediana de puntuación MELD: 15,0 (13,0-20,0) puntos, e hipertensión portal clínicamente significativa (mediana de GPVH: 13,0 (7,5-22,0) mmHg). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin HTPP en lo que respecta a las características clínicas, bioquímicas y de la hemodinámica sistémica (RVS y GC). En cuanto al grado de hipertensión portal, se pudo apreciar una tendencia no significativa hacia un menor valor de GPVH en los pacientes con HTPP. Como se podía esperar por la

propia definición de HTPP, los parámetros hemodinámicos pulmonares fueron significativamente diferentes (HTPP vs no HTPP: RVP 402,2 (296,0-692,0) vs 62,0 (45,2-86,7) y GTP (36,0 (28,0-48,0) vs 6,0 (4,0-7,0); $p < 0,001$) entre ambos grupos. Igualmente, se observó una mayor proporción de pacientes con regurgitación tricuspídea en el grupo con HTPP.

Respecto a la gravedad de la HTPP, 2 casos fueron diagnosticados de HTPP leve (PMAP 25-35 mmHg), 3 de HTPP moderada (PMAP 35-45mmHg) y 5 de HTPP grave (PMAP > 45 mmHg). Ninguno los pacientes con HTPP recibió trasplante hepático, mientras que aproximadamente la mitad de los pacientes sin HTPP recibieron trasplante durante el seguimiento.

Tabla 9. Comparación de las características clínicas, bioquímicas y hemodinámicas entre pacientes con y sin hipertensión portopulmonar.

Variable	HTPP n = 10	NO HTPP n = 590	P
Características clínicas			
Edad (años)	52 (37-56)	54 (47-60)	0,173
Sexo Varón	2 (22,2)	133 (22,5)	0,602
Etiología (%) **			
Alcohol	3 (30,0)	242 (41,2)	0,605
VHC	5 (50,0)	225 (38,3)	
VHB	0	60 (10,2)	
Colestásicas	1 (10,0)	34 (5,8)	
Metabólicas	0	9 (1,5)	
Otras	1 (10,0)	18 (3,1)	
Grado Child-Pugh (%) ***			
A	2 (22,2)	83 (14,5)	0,765
B	4 (44,4)	311 (54,5)	
C	3 (33,3)	177 (31,0)	
MELD (puntos)	15,0 (13,0-20,0)	16,0 (12,0-19,0)	0,799
CHC (%)	2 (20,0)	138 (23,5)	0,572
β-Bloqueantes (%)	4 (44,4)	223 (40,3)	0,530
DPPI (%)	1 (11,1)	18 (3,0)	0,277
Trasplante (%)	0 (0)	327 (55,4)	0,000
Características bioquímicas			
Bilirrubina (mg/dl)	2,6 (2,1-4,5)	2,5 (1,6-4,6)	0,867
INR (UI)	1,4 (1,3-1,8)	1,4 (1,2-1,7)	0,909
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,9 (0,7-1,1)	0,470
Características ecocardiográficas			
Regurg.Tricuspídea (%)	9 (90,0)	225 (38,5)	0,001
PSAP (mmHg)	70,0 (55,0-95,0)	35,0 (30,0-42,5)	0,000
Características hemodinámicas			
GPVH (mmHg)	13,0 (7,5-22,0)	19,0 (15,0-22,5)	0,085
PMAP (mmHg)	44,0 (36,0-54,0)	14,5 (11,5-14,0)	0,000
PCP (mmHg)	7,0 (4,0-11,0)	8,5 (6,0-11,5)	0,347
GTP (mmHg)	36,0 (28,0-48,0)	6,0 (4,0-7,0)	0,000
PAD (mmHg)	5,0 (3,0-7,0)	5,5 (2,0-8,0)	0,838
RVP (din.s.cm ⁻⁵)	402,4 (296,0-692,0)	62,0 (45,2-86,7)	0,000
RVS (din.s.cm ⁻⁵)	910,0 (801,5-1259,5)	843,0 (652,0-1102,0)	0,329
GC (l/min)	6,1 (5,0-8,0)	7,1 (5,7-8,8)	0,213
FC (latidos por minuto)	78 (64-86)	71 (61-82)	0,391

3 pacientes con valores perdidos en no HTPP. *29 pacientes con valores perdidos en no HTPP y 1 en HTPP.
Abreviaturas: HTPP: hipertensión portopulmonar. VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; CHC: carcinoma hepatocelular; MELD: model for end-stage liver disease; INR: international normalized ratio; DPPI: derivación percutánea portosistémica intrahepática; GPVH: gradiente de presión venosa hepática; PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica; GC: gasto cardiaco; FC: frecuencia cardiaca.

Evaluación de la capacidad diagnóstica del ecocardiograma transtorácico en la hipertensión portopulmonar.

Todos los pacientes con cirrosis incluidos en el estudio recibieron un ecocardiograma transtorácico. En la mayoría de los casos (83%), el intervalo de tiempo transcurrido con respecto al estudio hemodinámico esplácnico y sistémico fue menor de 3 meses, con una diferencia mediana de 2 días [(-2)-11] entre ambos procedimientos.

Presentaron regurgitación tricuspídea 234 pacientes y se pudo estimar la PSAP en 229 (97,4%). La mediana de la PSAP fue de 35 mmHg (30-40 mmHg). Sólo uno de los pacientes en los que no se observó regurgitación tricuspídea (0,3%) cumplía criterios de HTPP leve (PMAP: 26,5 mmHg; PCP: 3,6 mmHg; RVP: 356,42 din.s.cm⁻⁵). En este caso, el intervalo de tiempo entre la realización de ecocardiograma y del cateterismo fue de 44 días.

La capacidad diagnóstica del ETT se comparó con la prueba de referencia para el diagnóstico de HTPP, es decir el cateterismo cardiaco derecho. Inicialmente, se calculó mediante curvas ROC el mejor punto de corte de la PSAP para identificar a los pacientes con HTPP (Figura 7) a partir de los 229 pacientes con regurgitación tricuspídea en los que se pudo estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar.

El área bajo la curva (ABC) de la presión sistólica de la arteria pulmonar para la predicción de HTPP fue de 0.976 (0.946-0.991); $p < 0.001$. El análisis de la curva ROC indicó que el mejor valor para el diagnóstico de HTPP fue la presencia de una PSAP mayor o igual a 48 mmHg. Por el contrario, la PSAP menor de 48 mHg o la ausencia de regurgitación tricuspídea se consideró como resultado negativo para hipertensión portopulmonar

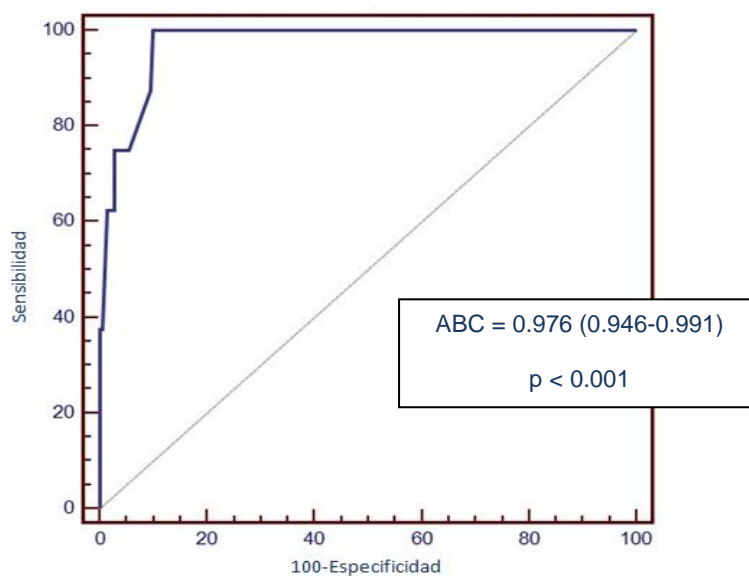


Figura 7. Curva ROC para la estimación de mejor punto de corte de la PSAP para el diagnóstico de hipertensión portopulmonar, estimada mediante ecocardiograma transtorácico.

Abreviaturas: ROC:received operating characteristic; PSAP presión sistólica de arteria pulmonar; ABC área bajo la curva.

El rendimiento diagnóstico del valor de corte obtenido se muestra en la Tabla 10. Para este valor de PSAP, la sensibilidad fue del 90,0%, con una especificidad de 96,3% y una razón de verosimilitud positiva de 24,1. El valor predictivo positivo del valor obtenido fue de 29,0 % y el valor predictivo negativo de 99,8%.

Tabla 10. Valores predictivos del ecocardiograma para el diagnóstico de HTPP.			
	HTPP	NO	TOTAL
PSAP \geq 48 mmHg	9	22	31
PSAP < 48 mmHg y/o No regurgitación tricuspídea.	1	568	569
TOTAL	10	590	600

Abreviaturas: HTPP: hipertensión portopulmonar. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar.

Cuando se analizó la capacidad diagnóstica de la PSAP en función de la definición de HTPP utilizada, se pudo comprobar que el punto de corte de la PSAP obtenido fue idéntico.

En segundo lugar, al estudiar la correlación entre la PSAP estimada por ecocardiograma y la PMAP medida con cateterismo cardíaco derecho (Figura 8), se observó una correlación positiva entre ambos valores ($r=0.642$, $p < 0.01$). Interesantemente, hubo mayor dispersión entre ambas medidas cuando las cifras de PSAP fueron mayores.

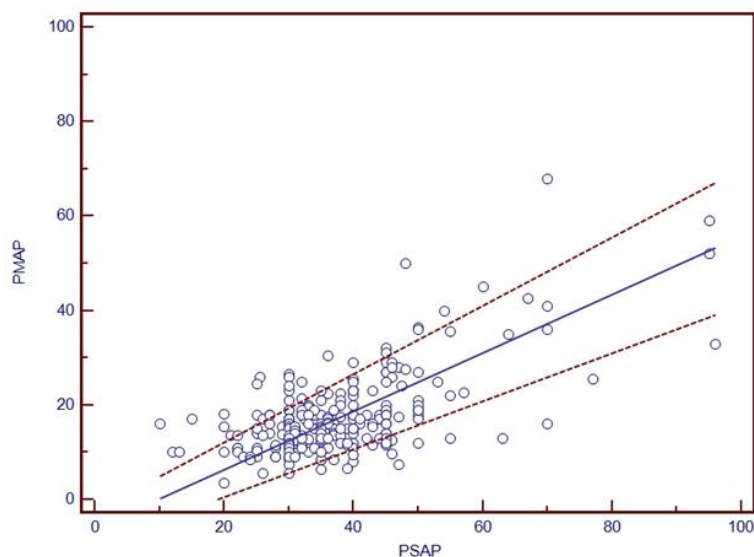


Figura 8. Correlación de Pearson entre PSAP medida con ecocardiograma y PMAP del cateterismo cardiaco derecho. A mayor PSAP, mayor dispersión en la correlación.

Abreviaturas: PMAP: presión media de arteria pulmonar. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar

Descripción de las características de la población de comparación.

La población de comparación estuvo constituida por 118 pacientes en estudio por probable patología cardiopulmonar sin sobrecarga de volumen ($PCP < 20$ mmHg) y sin datos de enfermedad hepática. Setenta y un paciente eran hombres (60 %) con una edad mediana global de 64 (53-65) años.

La indicación del cateterismo derecho fue por sospecha ecocardiográfica de hipertensión pulmonar en 44 pacientes (37,3%), como valoración previa para una cirugía cardíaca en 44 pacientes (37,3%) y como parte del seguimiento protocolizado tras trasplante cardíaco en 30 casos (25,4%). Las características hemodinámicas generales de este grupo de pacientes se describen en la Tabla 11.

Tabla 11. Comparación de las características hemodinámicas de los pacientes de la población control según la presencia o ausencia de criterios de HAP.

Variable	TOTAL n = 118	HAP n = 18	NO HAP n = 100	p
PMAP mmHg)	22,0 (18,0-28,5)	39,0 (29,0-45,0)	21,5 (17,0-24,0)	<0,001
PCP (mmHg)	14,0 (10,7-16,0)	12,0 (8,0-16,5)	14,0 (11,0-16,0)	0,487
GTP (mmHg)	8,0 (5,6-12,2)	23,5 (19,2-34,2)	7,3 (5,3-10,0)	<0,001
PAD (mmHg)	8,5 (6,0-11,0)	10,0 (6,5-12,0)	8,5 (6,0-11,0)	0,228
RVP(din.s.cm ⁻⁵)	127,3 (85,5-192,8)	378,7 (310,5-501,4)	113,3 (80,3-147,4)	<0,001
RVS(din.s.cm ⁻⁵)	1185,7 (939,2-1561,1)	1240,9 (1014,3-1818,9)	1191,0 (933,2-1560,3)	0,334
GC (l/min)	5,2 (4,5-6,2)	4,9 (4,4-6,2)	5,3 (4,5-6,2)	0,489
FC (lpm)	75 (65-88)	77 (72-84)	75 (67-85)	0,613

Abreviaturas: HAP: hipertensión arterial pulmonar; PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica; GC: gasto cardíaco; FC: frecuencia cardíaca.

Como era de esperar teniendo en cuenta los criterios de selección de los pacientes pertenecientes a este grupo, la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en esta población según la definición descrita fue superior a la observada en pacientes con cirrosis (15.2 % (IC 95% 8,3-22,1), n=18).

Comparación del patrón hemodinámico pulmonar de los pacientes con y sin cirrosis.

Los pacientes de las dos poblaciones en estudio se distribuyeron en en tres grupos según las definiciones descritas en el apartado de métodos (Tabla 12). La mayoría de los pacientes pertenecía al grupo A.

Tabla 12. Distribución de los pacientes con/sin cirrosis según los diferentes grupos para la comparación del patrón hemodinámico.		
	Con Cirrosis n = 600	Sin Cirrosis n = 118
Grupo A	583 (97.2%)	91 (77.1%)
Grupo B	7 (1.2%)	9 (7.6%)
Grupo C	10 (1.7%)	18 (15.3%)

La comparación de las características hemodinámicas de los pacientes con y sin cirrosis se observa en la Tabla 13. Como era de esperar, se confirmó la existencia de circulación hiperdinámica en la población de pacientes con cirrosis, presentando una RVS significativamente menor y un GC significativamente mayor. Llamativamente, la RVP fue menor en los pacientes con cirrosis de los grupos A y B (RVP [67,3 (34,3) din.s.cm^{-5} vs. 111,0 (57,3) din.s.cm^{-5} ($p < 0,050$) y 156,1 (27,5) vs. 192,6 (31,4) din.s.cm^{-5} ($p = 0,029$), respectivamente), mientras que, en el grupo de los pacientes con hipertensión pulmonar (grupo C) no se observaron diferencias en las RVP. Por último, el gradiente transpulmonar, que representa la presión de perfusión de la circulación pulmonar, fue significativamente mayor en los pacientes cirróticos con HTPP con respecto a los pacientes no cirróticos con hipertensión arterial pulmonar (36,6 mmHg (12,2) vs.

27,1 mmHg (10,1); $p = 0,034$). Esta diferencia no se observó en los pacientes con alteración intermedia de la hemodinámica pulmonar (grupo B), y fue incluso de sentido opuesto en los pacientes sin criterios de hipertensión pulmonar arterial (grupo A) (5,8 mmHg (2,4) vs. 7,1 mmHg (3,1); $p < 0.001$).

Tabla 13. Comparación de las características hemodinámicas de los diferentes grupos (A, B, C) de los pacientes con y sin cirrosis.

	Grupos	Cirrosis	SIN cirrosis	P
PMAP (mmHg)	A	15.0 (5.0)	20.0 (4.0)	<0.001
	B	29.0 (2.0)	32.0 (7.0)	0.293
	C	45.0 (12.0)	39.0 (10.5)	0.180
PCP (mmHg)	A	9.2 (4.6)	13.0 (3.3)	<0.001
	B	13.1 (2.9)	15.7(2.1)	0.053
	C	8.7 (7.0)	12.5 (4.3)	0.081
GTP (mmHg)	A	5.8 (2.4)	7.1 (3.1)	<0.001
	B	15.6 (2.4)	16.3 (5.6)	0.767
	C	36.6 (12.2)	27.1 (10.1)	0.034
RVP (din.s.cm ⁻⁵)	A	67.3 (34.3)	111.0 (57.3)	<0.001
	B	156.1 (27.5)	192.6 (31.4)	0.028
	C	467.8 (204.1)	441.1 (190.1)	0.730
RVS (din.s.cm ⁻⁵)	A	905.4 (326.6)	1239.7 (392.8)	<0.001
	B	902.6 (414.8)	1124.9 (455.7)	0.331
	C	985.8 (296.4)	1373.0 (491.6)	0.040
GC (l/min)	A	7.4 (2.2)	5.5 (1.8)	<0.001
	B	8.2 (1.8)	6.9 (2.6)	0.299
	C	6.6 (2.0)	5.1 (1.3)	0.022
PAD (mmHg)	A	5.3 (3.3)	8.4 (3.4)	<0.001
	B	6.9 (2.3)	10.7 (4.1)	0.062
	C	5.0 (3.0)	10.0 (4.7)	0.007

Abreviaturas: PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica; GC: gasto cardíaco; PAD: presión de aurícula derecha.

Con el fin de reevaluar si el incremento de la PCP observado en los pacientes sin cirrosis pudiera tener influencia en los resultados obtenidos, se realizó un análisis de sensibilidad en el que se incluyeron solamente los

pacientes con una PCP < 15 mmHg de ambas poblaciones. Como se puede apreciar en la Tabla 14, los resultados observados fueron similares, de forma que los pacientes con hipertensión portopulmonar (n=9) presentaron de nuevo un GTP superior a los pacientes no cirróticos con hipertensión arterial pulmonar (n=11); (39,0 (10,6) mmHg Vs. 28,3 (12,1) mmHg; p=0,052).

Tabla 14. Análisis de sensibilidad con PCP < 15 mmHg.

	Grupos	Cirrosis y PCP<15 A=510; B=4; C=9	SIN cirrosis y PCP<15 A=55; B=4; C=11	p
PMAP (mmHg)	A B C	14.0 (3.5) 28.0 (1.5) 45.5 (13.0)	18.0 (4.0) 28.0 (2.0) 38 (12.0)	<0.001 0.877 0.204
PCP (mmHg)	A B C	8.0 (3.1) 11.0 (0.7) 7.0 (3.6)	10.8 (2.5) 13.7 (0.5) 9.6 (2.3)	<0.001 <0.001 0.048
GTP (mmHg)	A B C	5.8 (2.4) 16.7(1.9) 39.0 (10.6)	7.1 (3.3) 14.2 (2.0) 28.3 (12.1)	0.013 0.101 0.052
RVP (din.s.cm ⁻⁵)	A B C	67.6 (34.2) 165.4 (33.9) 490.4 (202.7)	111.7 (64.9) 202.2 (43.2) 492.9 (227.6)	<0.001 0.229 0.979
RVS (din.s.cm ⁻⁵)	A B C	920.0 (325.4) 757.7 (319.5) 999.0 (314.0)	1295.1 (403.5) 1314.6 (421.2) 1526.9 (561.0)	<0.001 0.080 0.021
GC (l/min)	A B C	7.3 (2.1) 8.3 (1.9) 6.8 (2.0)	5.6 (2.2) 5.8 (1.6) 4.8 (1.2)	<0.001 0.090 0.021
PAD (mmHg)	A B C	4.5 (2,6) 5.0 (1.3) 4.5 (2.8)	7.7 (3.5) 6.9 (1.7) 8.3 (3.6)	<0.001 0.143 0.018

Abreviaturas: PMAP: presión media de arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica; GC: gasto cardíaco; PAD: presión de aurícula derecha.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

La hipertensión portopulmonar consiste en la presencia simultánea de hipertensión arterial pulmonar e hipertensión portal, en ausencia de enfermedad cardíaca o pulmonar intrínsecas. Es una complicación poco frecuente de la cirrosis hepática, cuya gravedad es variable, pero que presenta implicaciones pronósticas relevantes fundamentalmente en los potenciales candidatos a trasplante hepático. De hecho, la mayoría de los estudios coinciden en la existencia de una mayor mortalidad perioperatoria durante el trasplante en pacientes con HTPP moderada-grave (47, 84).

Dada su relevancia clínica, el propósito fundamental de este trabajo ha sido profundizar en el diagnóstico de la HTPP. En primer lugar, se ha comparado la capacidad diagnóstica del ecocardiograma transtorácico para la HTPP con su estándar oro, el cateterismo cardíaco derecho, en una amplia cohorte de pacientes cirróticos en valoración pretrasplante. Por otro lado, se ha intentado profundizar en las características de la circulación pulmonar en la cirrosis mediante la comparación con otra población compuesta por pacientes sin cirrosis, con o sin hipertensión pulmonar.

Valoración de la prevalencia de hipertensión portopulmonar según la aplicación de diferentes criterios diagnósticos.

La HTPP es una entidad cuya prevalencia descrita en la literatura es muy variable debido a la aplicación de diferentes criterios diagnósticos y al estudio de poblaciones muy heterogéneas entre sí.

En este sentido, la prevalencia obtenida en nuestra población es marcadamente inferior a la descrita en estudios previos. Un primer aspecto que puede explicar este resultado consiste en que la mayoría de esos estudios se publicaron antes de la elaboración del Documento de Consenso (Task-Force ERS-EASL, 2004), en el que se establecieron los criterios diagnósticos de HTPP actualmente vigentes. Hasta ese momento fueron empleados criterios hemodinámicos variables y menos estrictos que los actuales. Algunos autores emplearon únicamente la PMAP y diferentes valores de PCP (46, 47). Posteriormente, se consideraron estas mismas variables incluyendo además la RVP, aunque con un punto de corte menor que el actualmente vigente (≥ 120 din.s.cm⁻⁵ en vez de ≥ 240 din.s.cm⁻⁵) (45, 66, 93).

No obstante, la prevalencia de HTPP obtenida en el presente estudio sigue siendo inferior a la comunicada en estudios realizados en pacientes procedentes de poblaciones similares (en evaluación para trasplante hepático), y que han considerado los criterios actuales de HTPP (49, 50, 103). Es importante señalar que en estos trabajos la prevalencia se obtuvo a partir de los resultados obtenidos por cateterismo cardiaco derecho en un grupo de pacientes preseleccionados para la confirmación diagnóstica de la HTPP. El criterio de selección dependía del valor de PSAP obtenida en un ecocardiograma previo. Por otra parte, el punto de corte de PSAP empleado para la indicación de cateterismo era prefijado por los propios autores siendo además variable de unos estudios a otros (entre 30-50 mmHg). Sin embargo, la prevalencia observada en la presente tesis ha sido calculada en base a los resultados del cateterismo cardiaco derecho realizado a todos los pacientes de la población, independientemente del resultado previo observado en el ecocardiograma.

Por otra parte, en este estudio se ha reevaluado la prevalencia de HTPP considerando la definición con los criterios actuales extendidos, con el fin de valorar la influencia del $GTP \geq 12$ mmHg en el diagnóstico de HTPP. Este parámetro, como se explicará detenidamente más adelante, traduce una disminución de la distensibilidad de los vasos de la microcirculación pulmonar que impide disipar los aumentos de la presión en dicho territorio. De este modo, los casos en los que se añade una sobrecarga de volumen a la obstrucción arteriolar existente, podrán ser considerados también en el diagnóstico de HTPP, aunque con un componente mixto (arterial y venoso). El valor de la nueva prevalencia de HTPP con los criterios actuales extendidos de HTPP, apenas se modifica respecto al valor previo obtenido (1,5% versus 1,7%). No obstante, la inclusión de este concepto permitió identificar un nuevo paciente con HTPP que hubiera sido excluido del diagnóstico. Es importante señalar que en este caso existía hipertensión pulmonar arterial y venosa simultáneamente, con las diferentes implicaciones terapéuticas y pronósticas que esto supone.

Por último, al valorar el algoritmo diagnóstico de los pacientes con un posible diagnóstico de HTPP en función de la aplicación de los diferentes parámetros hemodinámicos de la definición (ver Figura 6), se observa que el criterio más determinante es la elevación de las RVP por encima de 240 $\text{din}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}$. Así, la totalidad de los pacientes diagnosticados con los actuales criterios extendidos presenta un valor de RVP por encima de ese umbral.

Comparación de las características de los pacientes cirróticos según la presencia o ausencia de hipertensión portopulmonar

En diferentes estudios previos se han comparado de forma parcial múltiples características clínicas, analíticas, hemodinámicas y de función respiratoria entre pacientes cirróticos con y sin hipertensión portopulmonar (44, 46, 49-51). En el presente trabajo se han valorado no solamente las variables clínicas y bioquímicas más habituales de la enfermedad hepática sino que se han analizado exhaustivamente las características circulatorias de la hemodinámica esplácnica, sistémica y pulmonar en una amplia cohorte de pacientes.

La presencia de HTPP se ha mostrado independiente de la etiología de la enfermedad hepática en todas las series estudiadas, salvo en un único estudio de casos y controles en el que se describió una relación significativa con la etiología autoinmune (50). En ese mismo trabajo se observó un predominio del sexo femenino en los pacientes con HTPP, independientemente de la causa de la enfermedad hepática. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con HTPP también fueron mujeres, aunque el resultado no fue significativo. Estos hallazgos apoyan la posible influencia de factores hormonales (fundamentalmente estrogénicos) en la patogenia de la HTPP, como se ha sugerido en algún estudio (60).

Por otro lado, aunque parece existir una tendencia a una mayor prevalencia de HTPP en pacientes con hepatopatía más avanzada, no se ha demostrado una relación con la gravedad de la enfermedad hepática, medida con las puntuaciones de Child-Pugh o MELD. Este hallazgo resulta coherente si tenemos en cuenta que la hipertensión portal, y no la insuficiencia hepática, se

considera el fenómeno fisiopatológico principal para el desarrollo de hipertensión portopulmonar (44).

Sin embargo los escasos estudios publicados hasta el momento presentan resultados contradictorios con respecto a la relación de la presencia de HTPP con el grado de hipertensión portal (44, 46). En este sentido, Taura (46) observó una tendencia hacia un mayor GPVH en los pacientes con HTPP valorados para trasplante hepático respecto al grupo de cirróticos sin hipertensión pulmonar ($21,3 \pm 3$ mmHg vs. $16,1 \pm 1,6$ mmHg, $p=0,09$). Además, describió una correlación positiva ($r^2=0,542$) entre el GPVH y la elevación de la PMAP. Por otra parte, en el estudio de Hadengue (44), aunque no se halló una correlación del GPVH con la RVP ni con la PMAP en los pacientes con HTPP, sí se observó un menor GPVH, estadísticamente significativo, en dichos pacientes que fallecieron por la propia hipertensión pulmonar, respecto a aquéllos que lo hicieron por causas relacionadas con su enfermedad hepática. Los resultados presentados en esta tesis van a favor de estos últimos hallazgos al observarse una tendencia hacia un menor valor de GPVH a medida que aumentan las RVP en los tres grupos definidos en la población de pacientes con cirrosis.

Interesantemente, se ha descrito una mayor prevalencia de HTPP en pacientes que han recibido una cirugía derivativa portosistémica (35, 79). Incluso, en un estudio reciente (147) efectuado en una población de pacientes cirróticos con sospecha de hipertensión pulmonar (y sin evaluación formal del GPVH), se ha observado la asociación entre la existencia de derivaciones portosistémicas espontáneas de gran tamaño (> 10 mm) y la presencia de HTPP moderada o grave. Estos hallazgos no solamente fortalecen nuestros resultados, sino que se encuentran en clara sintonía con la teoría fisiopatológica que relaciona la

presencia de comunicaciones portosistémicas con la llegada directa a la microcirculación pulmonar de sustancias vasoactivas y proinflamatorias potencialmente lesivas, y por tanto, con un mayor potencial para desarrollar daño estructural en dicho territorio. Desafortunadamente, no se pudo obtener la información sobre la existencia y el tamaño de colaterales portosistémicas en el presente estudio.

Aunque el escaso número de pacientes diagnosticados de HTPP dificulta la valoración de una asociación de dicha patología con las diferentes variables estudiadas, los resultados obtenidos son coherentes con la fisiopatología de la HTPP y con los datos publicados hasta ahora. Al igual que en los diferentes estudios previos, no se ha demostrado relación de la presencia de HTPP con la gravedad de la hepatopatía, valorada tanto con la clasificación de Child-Pugh como con la puntuación MELD (44, 49), ni con la etiología de la enfermedad hepática de base, ni con las variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas sistémicas estudiadas. Obviamente, se detectaron diferencias en cuanto a los parámetros hemodinámicos pulmonares, como era de esperar por la propia definición de HTPP.

Por otra parte, los pacientes con HTPP presentaron regurgitación tricuspídea de forma significativamente más frecuente que el resto de pacientes cirróticos. Este hallazgo es coherente con la fisiopatología de la hipertensión pulmonar, en la que la elevación de la presión arterial pulmonar se asocia al desarrollo de insuficiencia valvular tricuspídea (y por tanto, regurgitación tricuspídea). Este dato es de gran importancia puesto que se ha considerado que la insuficiencia tricuspídea es un marcador indirecto de posibles alteraciones en la circulación pulmonar (concretamente de elevación de PMAP). Además, su

presencia es imprescindible para el cálculo de la PSAP ecocardiográfica dado que es necesario detectar la velocidad pico de la onda de regurgitación tricuspídea. Por último, un estudio publicado recientemente en forma de comunicación oral (AASLD 2011), sugería que la presencia de insuficiencia tricuspídea detectada mediante estudio ecocardiográfico pretrasplante, era un factor predictivo independiente de supervivencia tras el trasplante hepático (148).

Evaluación de la capacidad diagnóstica del ecocardiograma transtorácico.

Diferentes estudios han valorado la capacidad del ecocardiograma transtorácico para el diagnóstico de HTPP comparándolo con el estándar oro, el cateterismo cardiaco derecho (49, 93, 94, 103, 104). No obstante, la mayoría de ellos sólo realizaban un cateterismo a los pacientes que alcanzaban una determinada cifra de presión sistólica de la arteria pulmonar en el ecocardiograma. A diferencia de dichos estudios, en la presente tesis se ha realizado un cateterismo cardiaco derecho a todos los pacientes de una amplia población de pacientes con cirrosis evaluados de forma consecutiva como posibles candidatos a trasplante hepático. Es importante señalar que el cateterismo cardiaco se realizó en todos los pacientes, independientemente del valor de PSAP ecocardiográfica, e incluyendo también los pacientes en los que la ausencia de regurgitación tricuspídea impidió el cálculo de la PSAP. Por tanto la información contenida en este estudio permite el cálculo preciso del valor diagnóstico del ecocardiograma transtorácico.

Un aspecto de especial relevancia es que el punto de corte de la PSAP a partir del cual se seleccionaba a los pacientes subsidiarios de realización de

cateterismo cardiaco derecho, era establecido a priori y era variable de unos estudios a otros. Así, algunos autores han utilizado el valor de PSAP considerado como límite de la normalidad (30 mmHg) (93, 103, 104), mientras que en otros casos, se han empleado valores de PSAP más elevados, considerados en el rango de la HTPP clínicamente significativa según la experiencia propia de cada centro (normalmente, 40 ó 50 mmHg) (49, 94). Sin embargo, en la presente tesis, el valor de corte para la estimación del valor diagnóstico de la PSAP ha sido calculado mediante un procedimiento estadístico (curva ROC) lo que le confiere una mayor robustez. Por otra parte, la fiabilidad de los resultados se ve fortalecida al evidenciar que el punto de corte obtenido para la PSAP se encuentra en el rango de valores (40-50 mmHg) sugeridos en otros estudios.

Otro aspecto interesante de la evaluación del ecocardiograma transtorácico como procedimiento diagnóstico de la HTPP es la comparación de las medidas obtenidas por ambas pruebas. Estudios previos han establecido una correlación positiva razonable entre la PSAP calculada con el ecocardiograma y la PSAP medida en el cateterismo cardiaco derecho en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar (49, 94, 104). Algunos autores han observado que la correlación empeoraba conforme aumentaban los valores de la PSAP estimada por ecocardiograma (49, 104). No obstante, puesto que el parámetro que define realmente la HTPP y marca su gravedad es la presión media de la arteria pulmonar, y no la sistólica, en el presente estudio se ha valorado la correlación entre la PSAP obtenida mediante ecocardiografía y la PMAP medida directamente con el cateterismo. A pesar de que se trata de dos variables no idénticas (presión sistólica y presión media) y medidas con diferentes métodos, se ha podido comprobar la existencia de una correlación aceptable entre ambas

($r=0.642$), aunque la PSAP tiende a sobrestimar también el valor real de la PMAP, sobre todo a medida que aumenta el valor de la primera.

Estos hallazgos junto con la evidencia del bajo valor predictivo positivo obtenido al aplicar el criterio diagnóstico de PSAP mayor de 48 mmHg, recalcan la necesidad de realizar un cateterismo cardiaco derecho siempre que se sospeche la existencia de HTPP por ecocardiograma. Esta estrategia permite estimar con precisión la presión media en la arteria pulmonar para confirmar el diagnóstico, valorar la gravedad de la HTPP y obtener una información pronóstica correcta.

Por otra parte, considerando el criterio que implica un resultado negativo para el diagnóstico de HTPP (PSAP<48 mmHg y/o ausencia de regurgitación tricuspídea) el valor predictivo negativo fue casi el 100%. Sólo se observó un paciente en el que no se detectó regurgitación tricuspídea pero cumplía criterios de HTPP según el cateterismo derecho. Es importante señalar que este caso concreto se trataba de un cuadro de HTPP leve, sin implicaciones negativas en cuanto al pronóstico para el trasplante hepático (45, 46, 84, 85).

En definitiva, la combinación de un valor de PSAP < 48 mmHg en pacientes con regurgitación tricuspídea o la ausencia de regurgitación tricuspídea en el ecocardiograma transtorácico permite descartar con una gran seguridad la existencia de HTPP con repercusión pronóstica en el trasplante hepático, y por tanto, no sería necesaria la realización de un cateterismo cardiaco derecho. Estos resultados coinciden con el único estudio previamente publicado en el que se realizó un ecocardiograma transtorácico y cateterismo cardiaco derecho a 165 pacientes valorados para trasplante hepático. Igualmente, este estudio sugirió que

el riesgo de presentar HTPP es extremadamente bajo en aquéllos en los que no se consigue calcular la PSAP por ausencia de regurgitación tricuspídea (93).

Evaluación de los criterios hemodinámicos

La hemodinámica sistémica en los pacientes con cirrosis está bien caracterizada desde hace más de cincuenta años (19). Se trata de una circulación hiperdinámica consecuencia de la activación de mecanismos fisiopatológicos compensatorios debidos al desarrollo de hipertensión portal. Básicamente, consiste en la existencia de un gasto cardiaco elevado en reposo asociado a una disminución de la resistencia vascular sistémica. En este aspecto, los resultados presentados concuerdan con lo esperado en una población de pacientes cirróticos en valoración pretrasplante, confirmando la validez del tipo de población estudiada.

Sin embargo, el comportamiento hemodinámico de la circulación pulmonar en la cirrosis no está tan claramente definido. Así, y con respecto a la RVP, únicamente un estudio comparativo entre pacientes con y sin cirrosis sugirió en un análisis secundario, que los pacientes cirróticos presentaban valores inferiores de RVP que los pacientes no cirróticos (44), si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los resultados de esta tesis confirman ese hallazgo, puesto que los pacientes con cirrosis sin HTPP presentaron de forma significativa valores de RVP inferiores a los observados en los pacientes no cirróticos y sin HAP (grupos A y B). Este hallazgo puede explicarse analizando el procedimiento para el cálculo de la resistencia vascular pulmonar mediante la ley de Ohm $[(RVP = (PMAP - PCP) * 80 / GC)]$, según la cual el gasto cardiaco es inversamente proporcional a la RVP. Por lo tanto, es fácil comprender que, a raíz

del elevado GC que se observa en los enfermos cirróticos como consecuencia de la circulación hiperdinámica, los valores calculados de RVP sean basalmente bajos. De hecho, la vasodilatación extrema de la circulación pulmonar es la base fisiopatológica esencial del síndrome hepatopulmonar, presente en aproximadamente un 15-20% de los pacientes en espera de trasplante hepático (24, 25). En estos pacientes la excesiva vasodilatación de los capilares pulmonares, se comporta como un cortocircuito intrapulmonar derecha-izquierda (24) que cursa con hipoxemia.

También se han descrito en estudios previos valores de RVP significativamente inferiores en los pacientes con HTPP respecto a los enfermos con HAP idiopática (25, 87, 88). Sin embargo estas diferencias no se pusieron de manifiesto en el estudio actual, posiblemente debido al menor gasto cardiaco y al menor GTP de la población de pacientes sin cirrosis en comparación con los mencionados trabajos.

Otro parámetro de la circulación pulmonar que merece especial atención es el GTP; desde un punto de vista fisiopatológico, el GTP representa el grado de distensibilidad de la microcirculación pulmonar. En condiciones normales, un incremento del volumen circulatorio en los capilares pulmonares no produciría una elevación de la PMAP gracias tanto a la “compliance” del lecho vascular como al reclutamiento de vasos preexistentes en el territorio pulmonar, que son mecanismos capaces de disipar el incremento de la presión. Se ha sugerido que en los pacientes con HTPP existen alteraciones estructurales y funcionales en la microcirculación pulmonar que impiden el desarrollo normal de este fenómeno compensatorio (49). Así, para la misma sobrecarga circulatoria se

produciría un aumento de la PMAP superior al esperado en condiciones normales. Por lo tanto, un GTP elevado traduce un aumento desproporcionado de la PMAP, debido a que se añade una sobrecarga de volumen a la obstrucción vascular arteriolar existente (31); de hecho esta circunstancia representa la asociación de un incremento tanto de la presión pulmonar venosa como de la arterial (49)

En este sentido cobra especial relevancia la observación de un incremento significativo del GTP en pacientes con HTPP comparado con pacientes con HAP sin cirrosis en el presente estudio. Este dato podría reflejar una menor capacidad de adaptación de la microcirculación pulmonar a cambios de volumen debido a la pérdida de distensibilidad, probablemente asociada a un mayor grado de lesión histológica y vasoconstricción a ese nivel.

De hecho, debido a este significado fisiopatológico, el GTP ha sido propuesto como otro criterio hemodinámico a tener en cuenta para el diagnóstico de HTPP, puesto que permite diferenciar a pacientes con un componente mixto de hipertensión pulmonar (49, 130). Es más, se ha sugerido su utilidad como mejor indicador de la gravedad de la hipertensión pulmonar, al no estar influido por la situación hiperdinámica (108, 149). En un estudio publicado en forma de resumen y realizado para valorar indicadores pronósticos en la HTPP, la presencia de un $\text{GTP} \geq 12 \text{ mmHg}$ fue el mejor predictor de mortalidad a los 3 meses. Incluso, en dicho trabajo se propone que los parámetros de $\text{PMAP} > 25 \text{ mmHg}$ y el $\text{GTP} \geq 12 \text{ mmHg}$ pudieran ser suficientes para el diagnóstico de HTPP en pacientes cirróticos con circulación hiperdinámica, en ausencia de otras causas de hipertensión pulmonar (150).

Los estudios que han comparado el comportamiento hemodinámico de los pacientes con HTPP con el de enfermos no cirróticos e HAP han podido identificar la presencia de un perfil hemodinámico pulmonar y sistémico más favorable desde el punto de vista cardiopulmonar (menor RVP, menor RVS y mayor GC) en los pacientes con HTPP (25, 51, 87, 88, 122). Sin embargo, al comparar el pronóstico de ambas poblaciones los resultados obtenidos son variables (25, 87, 88). De hecho alguno de los estudios, (87, 88), sugiere, en contra de lo esperado, un peor pronóstico cardiopulmonar en los pacientes con HTPP a pesar del mencionado perfil hemodinámico favorable.

Existen diferentes explicaciones para esta aparente paradoja. En primer lugar se ha sugerido la existencia de una peor respuesta al tratamiento con vasodilatadores específicos (como prostaciclina, antagonistas de endotelina 1 o inhibidores de fosfodiesterasa 5) en los pacientes con HTPP (87, 88). Aunque este aspecto podría estar relacionado con el frecuente retraso en el inicio del tratamiento, la menor experiencia en el uso de estos fármacos y a la falta de estandarización de opciones terapéuticas en los pacientes con HTPP (87, 88, 147), no se puede descartar la posibilidad de que las características propias de los pacientes con HTPP favorezcan una respuesta peor a este tipo de tratamientos. De hecho, se ha observado que los pacientes con cirrosis tienen mayores niveles séricos de óxido nítrico (NO) en el territorio esplácnico (15, 16) y en las venas suprahepáticas (118) relacionados con la circulación hiperdinámica. Se ha sugerido también, que a nivel de la microcirculación pulmonar existe tendencia a mayor producción de NO (25, 151, 152), cuya máxima expresión desencadena el síndrome hepatopulmonar. Esto podría asociarse a la mayor vasodilatación pulmonar basal relativa de los pacientes con HTPP en

comparación con los pacientes con otras etiologías de HAP. Además, y por otra parte, esto podría explicar la incapacidad para una respuesta vasodilatadora adicional en el test de respuesta aguda con NO inhalado (114) y a la administración de tratamientos vasodilatadores específicos, debido a la posible saturación del sistema efector del NO (114). En este sentido, también se ha descrito que los pacientes con HTPP y cortocircuitos portosistémicos de gran tamaño responden peor al tratamiento vasodilatador (147), probablemente porque el acceso directo a la circulación pulmonar de sustancias vasoactivas y proinflamatorias potencialmente lesivas es mucho mayor, y por ello pudiera disminuir también el efecto de los fármacos empleados (147).

Por otra parte, algunos estudios describen una menor supervivencia en pacientes con HTPP comparando con HAP (38% versus 54% a los 3 años (88) y 40% versus 64% a los 5 años), (87). El motivo por el que los pacientes con cirrosis e HTPP puedan tener un pronóstico peor que los no cirróticos con HAP aún no está completamente dilucidado. Aunque, en un principio podría atribuirse a las complicaciones propias de la hipertensión portal y la insuficiencia hepatocelular, algún estudio ha descrito un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (88). Como se ha comentado previamente, la concentración de sustancias proinflamatorias y vasoconstrictoras puede ser mayor en la microcirculación pulmonar en los pacientes cirróticos debido a la existencia de cortocircuitos portosistémicos y a la disminución del aclaramiento hepático. Esto favorece la llegada de enterotoxinas y diversas citoquinas lesivas a la circulación pulmonar, además de las consecuencias lesivas del cizallamiento del endotelio vascular debido a la circulación hiperdinámica (25, 43, 147). Estos fenómenos podrían acelerar la progresión de la hipertensión arterial pulmonar en la cirrosis.

Otra posible explicación para una mayor mortalidad en los pacientes con HTPP, estaría relacionada con una peor capacidad de respuesta de la función cardíaca al aumento de las demandas de la circulación pulmonar. Este concepto debe ponerse en el contexto de la llamada miocardiopatía del cirrótico, en la que se postula la existencia de una disfunción ventricular latente en los pacientes con cirrosis y que se manifiesta en situaciones de estrés circulatorio (153, 154). Con esta premisa, cabe especular que la asociación de un aumento de la precarga y la presencia de una RVP previamente elevada, pueda suponer un mayor riesgo de claudicación del corazón derecho.

Uno de los aspectos más relevantes de la presente tesis es la caracterización de la hemodinámica pulmonar en pacientes cirróticos con y sin hipertensión pulmonar en comparación con los hallazgos presentes en enfermos sin cirrosis y con diferentes grados de patología cardiopulmonar. Es importante señalar algunos aspectos relevantes del grupo control analizado. En primer lugar, representa la totalidad del espectro hemodinámico de la circulación pulmonar excluyendo expresamente pacientes con patología cardíaca claramente establecida; en segundo lugar, si bien pudiera existir un cierto sesgo de selección asociado a la propia indicación de cateterismo cardíaco derecho, no sería éticamente aceptable la realización de dicho procedimiento invasivo sin indicación clínica. Finalmente el número de pacientes incluidos y la representación de los diferentes patrones hemodinámicos permiten la realización de las pertinentes comparaciones.

En este sentido, aunque se excluyó a los pacientes con sobrecarga circulatoria franca, uno de los mayores inconvenientes podría ser la obtención de una PCP mediana más elevada (14,0 (10,7-16,0)) en el grupo de comparación. Al

contrario de lo esperado, esta circunstancia no es una posible limitación para la interpretación de los resultados. Teniendo en cuenta la ley de Ohm, si los pacientes sin cirrosis tuvieran una PCP menor, el numerador para el cálculo de su RVP (PMAP-PCP) sería mayor, y, contando con el mismo gasto cardiaco, la RVP de los no cirróticos resultaría aún mayor que la descrita en nuestro estudio. Por tanto, nuestra observación de una menor RVP en pacientes con cirrosis estaría, incluso, infraestimada. Por último, se probó la robustez de los resultados con un análisis de sensibilidad en el que se repitió la comparación incluyendo sólo los pacientes con valores de PCP < 15 mmHg de ambas poblaciones, obteniéndose resultados similares.

Por otra parte, en los estudios previos siempre se han comparado los pacientes cirróticos diagnosticados de HTPP con pacientes con HAP idiopática (87, 88) debido a que comparten las mismas características histológicas, clínicas y terapéuticas. Sin embargo, nuestro grupo de comparación con HAP está formado por pacientes con patologías de los diferentes grupos de la clasificación actual de hipertensión pulmonar (Dana Point 2008), excluyendo aquéllos con fallo cardiaco izquierdo franco. No obstante, todos ellos cumplen los mismos criterios actuales extendidos de HTPP establecidos en el estudio. Además, no se considera que éste sea un sesgo relevante, ya que las lesiones histológicas a nivel de las arterias pulmonares distales características de la HAP (Dana Point tipo I) se ha observado que pueden aparecer también en otros tipos de hipertensión pulmonar (26), asociadas al resto de hallazgos histológicos propios de cada grupo. Por lo tanto, si los pacientes cumplen los mismos criterios diagnósticos de HTPP se puede considerar que se está comparando alteraciones

estructurales de la misma naturaleza que dan lugar a la misma repercusión en los parámetros hemodinámicos.

En definitiva, teniendo en cuenta que los pacientes con cirrosis parten de un estado de vasodilatación pulmonar basal mayor, es lógico pensar que un mismo grado de lesión histológica repercutirá en menor medida en las cifras de RVP. Por tanto, sería necesario un daño mayor en la microcirculación pulmonar para conseguir el grado de obstrucción al flujo sanguíneo que permita alcanzar el umbral de RVP considerado en el diagnóstico de la HTPP. Como se ha explicado anteriormente, el GTP mayor hallado en los pacientes con HTPP podría ser el reflejo de ese mayor daño necesario a nivel de los vasos pulmonares.

En consecuencia, los pacientes con cirrosis que son diagnosticados de HTPP posiblemente sean casos de mayor gravedad, incluso con mayor tiempo de evolución que en los pacientes sin cirrosis, lo que podría explicar la menor supervivencia y la peor respuesta a tratamiento farmacológico vasodilatador. Por este motivo, quizá sería necesario replantear los términos que definen la HTPP. Esta nueva definición debería tomar en consideración las características hemodinámicas propias de los pacientes cirróticos, como la vasodilatación pulmonar basal y la circulación hiperdinámica, incluyendo también el concepto del GTP. Esta definición sería específica de los pacientes con cirrosis y por ello ajustada a sus condiciones, permitiendo un diagnóstico precoz de esta patología en estadios posiblemente más susceptibles de modificación con tratamiento farmacológico. .

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de hipertensión portopulmonar en pacientes valorados para trasplante hepático según los criterios diagnósticos actuales extendidos es inferior a la descrita en la literatura previa.
2. El ecocardiograma transtorácico es una herramienta suficientemente precisa para el diagnóstico precoz de la hipertensión portopulmonar, permitiendo descartar con alta seguridad las formas moderadas o graves en ausencia de regurgitación tricuspídea y/o con una presión sistólica de la arteria pulmonar menor de 48 mmHg.
3. Debido al bajo valor predictivo positivo del ecocardiograma, el cateterismo cardiaco derecho es necesario para la confirmación diagnóstica de hipertensión portopulmonar y la valoración de su gravedad en pacientes preseleccionados de acuerdo al valor de presión sistólica de la arteria pulmonar
4. Los pacientes con hipertensión portopulmonar tienden a presentar un menor grado de hipertensión portal evaluado mediante el gradiente de presión venosa hepática.
5. En pacientes cirróticos sin hipertensión arterial pulmonar la resistencia vascular pulmonar es menor que en pacientes sin cirrosis, lo que probablemente refleja un estado basal de vasodilatación pulmonar asociado al trastorno circulatorio sistémico de la cirrosis.

6. El gradiente transpulmonar en los pacientes con hipertensión portopulmonar es superior al observado en los enfermos con hipertensión arterial pulmonar, lo que sugiere la existencia de un mayor grado de compromiso circulatorio intrapulmonar en pacientes con cirrosis.

7. Los hallazgos de la presente tesis sugieren la posible necesidad de replantear los criterios diagnósticos de hipertensión portopulmonar

SUMMARY

SUMMARY

Background: Portopulmonary hypertension (POPH) is a rare pulmonary complication of cirrhosis defined by the presence of portal hypertension and pulmonary artery hypertension (PAH) with a 2-16% prevalence depending on the study population. Determination of the diagnosis and severity of POPH is critical in patients with cirrhosis in evaluation for liver transplantation, due to their perioperative cardiopulmonary implications. Diagnosis of POPH is done in a step-wise fashion. Firstly, transthoracic echocardiography is performed in patients evaluated for liver transplantation as a screening tool of POPH. If POPH is suspected, right heart catheterization is performed. Multiple reports have tried to evaluate the accuracy of echocardiography by comparing it with right heart catheterization, which is the gold standard. Nevertheless, in these studies only some patients had hemodynamic evaluation according to the value of systolic pulmonary arterial pressure obtained by the echocardiography (SPAP), so the evaluated population was preselected. Furthermore, the SPAP cut-off was not uniform in the different studies. Therefore, the current diagnostic algorithm may overlook some patients and therefore, the prevalence could not be accurately estimated.

On the other hand, diagnosis of POPH has been always based on the same hemodynamic criteria as PAH: an increased mean pulmonary arterial pressure (MPAP) > 25 mmHg, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) < 15 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) $\geq 240 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$, in the presence of portal hypertension. Recently, some reports have also proposed the

transpulmonary gradient (TPG=MPAP-PCWP; ≥ 12 mmHg) as another inclusion criteria. This criteria allows the diagnosis of pulmonary arterial hypertension in those cases in which a simultaneous venous pulmonary hypertension (PCWP >15 mmHg) is observed. The use of TPG in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension (which also includes POPH), contemplates the realistic possibility that there can be more than one simultaneous mechanism that lead to pulmonary arterial hypertension.

However, the typical hyperdynamic circulation of cirrhosis may have some impact on the diagnostic criteria of POPH. Indeed, patients with cirrhosis have characteristically low systemic vascular resistance due to the intense splanchnic vasodilatation that leads to central hypovolemia and increased cardiac output. Although the hemodynamic characteristics of the pulmonary circulation in cirrhosis are not well defined, one could hypothesize that there would also be a decrease in calculated pulmonary vascular resistance, as defined by Ohm's law [$PVR = (MPAP - PWCP) \cdot 80 / CO$], given the characteristic increase in cardiac output. However there are no studies that have specifically evaluated this issue. If this hypothesis were true, and in order to achieve the threshold pulmonary vascular resistance required for diagnosis of pulmonary artery hypertension, patients with cirrhosis could require a greater increase of the gradient of pressure in the pulmonary circulation, defined by a transpulmonary gradient. Therefore, a greater lesion in the distal pulmonary arteries would be required. Interestingly, recent studies could support this hypothesis as they suggest that POPH patients have worse prognosis with greater mortality rate than idiopathic pulmonary arterial hypertension patients and perhaps even worse response to treatment, despite

having a better hemodynamic profile as suggested by lower PVR, lower MPAP and higher cardiac output.

To our knowledge, no study has been specifically aimed to evaluate the hemodynamic pattern of pulmonary circulation in patients with cirrhosis.

The main purpose of this study was to compare the hemodynamic pattern of the pulmonary vascular circulation between patients with and without cirrhosis including patients with pulmonary arterial hypertension. Other secondary aims were to evaluate the accuracy of transthoracic echocardiography for the diagnosis of POHP comparing with the gold standard and determinate its prevalence in a population of patients with cirrhosis not previously selected by the results obtained by ecocardiography.

Patients and Methods: 600 patients with cirrhosis (male 77.5%, age 54(47-60) years, Child A: 14.7%, B: 54.3%, C: 31%) received a transthoracic echocardiography and right heart catheterization. For comparison, 118 non-cirrhotic patients (male 60%, age 64 (53-65) years) with right heart catheterization and without volume overload (PCWP < 20 mmHg) were included. Both were divided into 3 groups, A: absence of pulmonary arterial hypertension; B or intermediate group: MPAP > 25 mmHg, PVR 120-240 dyn.s.cm⁻⁵ and PCWP <15 mmHg (or PCWP >15 mmHg with TPG ≥12 mmHg); C: pulmonary arterial hypertension (same criteria as B except PVR ≥ 240 dyn.s.cm⁻⁵, and also called current extended criteria). To evaluate the diagnostic capacity of echocardiography, all patients received a right heart catheterization independently of the results obtained during the echocardiography. The best threshold of SPAP for the diagnosis of POPH was calculated by ROC curve analysis.

Results: Prevalence of POPH according to current extended criteria (group C patients) was 1.7% (IC 95 %: 0.82-3.08). Most patients with cirrhosis had an alcoholic disease (41%) and were Child-Pugh class B (54.3%). 327 patients received a liver transplantation, however, no patient with POPH. No statistically significant differences were found in clinical, biochemical and systemic hemodynamic characteristics between patients with and without POPH. Only a trend towards lower HVPg for patients with POPH was observed (13,0 (7,5-22,0) vs 19,0 (15,0-22,5); $p=0,085$).

Tricuspid regurgitation allowing estimation of SPAP was detected in 229 patients. The AUC of SPAP was 0.976 (0.946-0.991); $p < 0.001$ for diagnosis of POPH. The best cut-off of SPAP for the diagnosis of POPH was ≥ 48 mmHg (sensitivity=90%, specificity= 96,3%, positive predictive value=29%, negative predictive value=99,5%). In this calculation the absence of tricuspid regurgitation or SPAP < 48 mmHg were considered as indicators of absence of POPH. Only one patient without tricuspid regurgitation had mild POPH (0.3%).

According to the predefined groups of patients with cirrhosis according to the hemodynamic characteristics of the pulmonary circulation was A=583, B=7 and C=10. Patients with cirrhosis had lower SVR and greater CO than those without cirrhosis ($p<0.05$). Interestingly, patients with cirrhosis without PAH (groups A and B) had lower PVR ($p<0.05$) when comparing with patients without cirrhosis, while no differences in PVR were observed in group C. However, mean TPG was greater in group C in cirrhotic patients (36.6 mmHg (12.2) Vs. 27.1 mmHg (10.1); $p=0.034$).

Conclusions: The prevalence of POPH in a non-preselected population by is lower than the previously described. Transthoracic echocardiography is a very useful tool for screening POPH, and allows to rule-out moderate and severe forms of POPH with high accuracy in the absence of tricuspid regurgitation and SPAP < 48 mmHg. However, right heart catheterization is mandatory to confirm the diagnosis and the severity of POPH. Patients with cirrhosis without pulmonary hypertension have lower PVR than patients without cirrhosis, suggesting that these patients have pulmonary vasodilatation. In addition, patients with POPH have TPG greater than patients with pulmonary arterial hypertension. These findings suggest that patients with cirrhosis have greater damage of the intrapulmonary circulation. If these results were confirmed, cirrhosis specific criteria are needed to diagnose POPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mantz FA, Jr., Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol* 1951;52:91-97.
2. Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J. [Functional component of portal hypertension]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:377-387.
3. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:1314-1331.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
5. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141-156.
6. Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol* 1986;250:G205-212.
7. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-1247.
8. Pinzani M, Failli P, Ruocco C, Casini A, Milani S, Baldi E, Giotti A, et al. Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992;90:642-646.
9. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-931.
10. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-351.
11. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-57.
12. Gomis R, Fernandez-Alvarez J, Pizcueta P, Fernandez M, Casamitjana R, Bosch J, Rodes J. Impaired function of pancreatic islets from rats with portal hypertension resulting from cirrhosis and partial portal vein ligation. *Hepatology* 1994;19:1257-1261.
13. Benoit JN, Zimmerman B, Premen AJ, Go VL, Granger DN. Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1986;251:G674-677.
14. Sitzmann JV, Bulkley GB, Mitchell MC, Campbell K. Role of prostacyclin in the splanchnic hyperemia contributing to portal hypertension. *Ann Surg* 1989;209:322-327.
15. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G1043-1051.
16. Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998;28:1467-1473.
17. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-1233.
18. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.

19. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-1033.
20. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39:280-282.
21. Vorobioff JD. Hepatic venous pressure in practice: how, when, and why. *J Clin Gastroenterol* 2007;41 Suppl 3:S336-343.
22. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology* 1979;76:253-258.
23. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
24. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
25. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-1166.
26. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.
27. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium. . In: WHO Programme on cardiovascular diseases.: Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>. Accessed December 15, 2001.; 1998.
28. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
29. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
30. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:385-391, vii.
31. Galie N HM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Corrected version of 27th of April 2011. . In: www.revespcardiol.org; 2011.
32. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
33. Ruttner JR, Bartschi JP, Niedermann R, Schneider J. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980;35:133-136.
34. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-441.
35. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849-856.
36. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445-2453.
37. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-1263.
38. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.

39. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S-47S.
40. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykoski RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1233-1238.
41. Naeye RL, Vennart GP. The structure and significance of pulmonary plexiform structures. *Am J Pathol* 1960;36:593-605.
42. Krowka MJ, Edwards WD. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2000;6:241-242.
43. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003;123:562-576.
44. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
45. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, Cortese DA, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996;71:543-551.
46. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, Izquierdo E, Navasa M, Sala-Blanch J, Mas A, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996;83:675-680.
47. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997;3:494-500.
48. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P, Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003;52:1355-1362.
49. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-1510.
50. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196-203.
51. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, Rubin LJ. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-986.
52. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ, Johnson LB. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-1093.
53. Kibria G, Smith P, Heath D, Sagar S. Observations on the rare association between portal and pulmonary hypertension. *Thorax* 1980;35:945-949.
54. Hiyama E. [Pulmonary vascular changes after portasystemic shunt operation in rats]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1989;90:874-885.
55. Higenbottam TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension: Giles F. Filley lecture. *Chest* 1998;114:72S-79S.
56. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S-24S.
57. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121-132.
58. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377-1383.

59. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, Simonneau G, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-1150.
60. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:835-842.
61. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Benza RL, Knowles JA, Badesch DB, Brown RS, Jr., et al. Serotonin transporter polymorphisms in patients with portopulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:1470-1475.
62. Miot-Noirault E, Faure L, Guichard Y, Montharu J, Le Pape A. Scintigraphic in vivo assessment of the development of pulmonary intravascular macrophages in liver disease: experimental study in rats with biliary cirrhosis. *Chest* 2001;120:941-947.
63. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-274.
64. Keyes JW, Jr., Wilson GA, Quinones JD. An evaluation of lung uptake of colloid during liver imaging. *J Nucl Med* 1973;14:687-691.
65. Flemale A, Sabot JP, Popijn M, Procureur M, Urbain G, Dierckx JP, Delmez JP. Pulmonary hypertension associated with portal thrombosis. *Eur J Respir Dis* 1985;66:224-228.
66. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:17-33.
67. Cella G, Bellotto F, Tona F, Sbarai A, Mazzaro G, Motta G, Fareed J. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1226-1230.
68. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
69. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
70. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
71. Pellicelli AM, Barbaro G, Puoti C, Guarascio P, Lusi EA, Bellis L, D'Ambrosio C, et al. Plasma cytokines and portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis waiting for orthotopic liver transplantation. *Angiology*;61:802-806.
72. Zhan Q, Guo J, Tang J, Shao L. [Alternation of the level of plasma calcitonin gene related peptide and endothelin-1 in liver cirrhosis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999;38:91-93.
73. Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1774-1778.
74. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628-1631.
75. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-254.
76. Beaudry P, Hadengue A, Callebort J, Gaudin C, Soliman H, Moreau R, Launay JM, et al. Blood and plasma 5-hydroxytryptamine levels in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:800-803.
77. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000;131:161-168.

78. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV, Jr., Gaine SP, Orens JB, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-1406.
79. Senior RM, Britton RC, Turino GM, Wood JA, Langer GA, Fishman AP. Pulmonary hypertension associated with cirrhosis of the liver and with portacaval shunts. *Circulation* 1968;37:88-96.
80. Sallam M, Watson WC. Pulmonary hypertension due to micro-thromboembolism from splenic and portal veins after portacaval anastomosis. *Br Heart J* 1970;32:269-271.
81. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:710-717.
82. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant*;16:281-288.
83. Ramsay MA. Perioperative mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:451-452.
84. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-450.
85. Plevak D, Krowka M, Rettke S, Dunn W, Southorn P. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993;25:1840.
86. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol*;23:145-150.
87. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2011;141:906-915.
88. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, Palevsky HI. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2005;11:1107-1111.
89. Scott V, De Wolf A, Kang Y, Martin M, Selby R, Fung J, Doyle H, et al. Reversibility of pulmonary hypertension after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1993;25:1789-1790.
90. Prager MC, Cauldwell CA, Ascher NL, Roberts JP, Wolfe CL. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:375-378.
91. Cheng EY, Woehlck HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:389-392.
92. Koneru B, Fisher A, Wilson DJ, Klein KM, delaTorre AN, Seguel J. De novo diagnosis of portopulmonary hypertension following liver transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:883-886.
93. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, Mal H, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-409.
94. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, Wiesner RH. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-458.
95. Murray KF, Carithers RL, Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407-1432.
96. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662.
97. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:359-365.

98. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-2802.
99. Aessopos A, Farmakis D, Taktikou H, Loukopoulos D. Doppler-determined peak systolic tricuspid pressure gradient in persons with normal pulmonary function and tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:645-649.
100. Dib JC, Abergel E, Rovani C, Raffoul H, Diebold B. The age of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:72-73.
101. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *Aids* 2008;22 Suppl 3:S55-62.
102. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
103. Hua R, Sun YW, Wu ZY, Cheng W, Xu Q, Cao H, Luo M. Role of 2-dimensional Doppler echo-cardiography in screening portopulmonary hypertension in portal hypertension patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:157-161.
104. Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, Wiley TE. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002;8:1051-1054.
105. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524-527.
106. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
107. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
108. Ramsay MA, Schmidt A, Hein HA, Nguyen AT, Lynch K, East CA, Ramsay KJ, et al. Nitric oxide does not reverse pulmonary hypertension associated with end-stage liver disease: a preliminary report. *Hepatology* 1997;25:524-527.
109. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1323-1327.
110. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
111. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:265-270.
112. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:81S-88S.
113. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
114. Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007;13:1506-1514.

115. Navasa M, Bosch J, Reichen J, Bru C, Mastai R, Zysset T, Silva G, et al. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1988;8:850-854.
116. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-648.
117. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DJ, Krowka MJ. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:381-387.
118. Shijo H, Yokoyama M, Ota K, Kokawa H, Kubara K, Kim T, Akiyoshi N, et al. Nitrate kinetics in patients with compensated cirrhosis: correlation with hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2190-2194.
119. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1228-1232.
120. Martinez-Palli G, Gomez FP, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Burgos F, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006;12:5878-5883.
121. Sawant P, Vashishtha C, Nasa M. Management of cardiopulmonary complications of cirrhosis. *Int J Hepatol*;2011:280569.
122. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jais X, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637-643.
123. Scholtze D, Reineke T, Mullhaupt B, Gubler C. Multiple infarcted regenerative nodules in liver cirrhosis after decompensation of cirrhosis: a case series. *J Med Case Reports*;4:375.
124. Ota K, Shijo H, Kokawa H, Kubara K, Kim T, Akiyoshi N, Yokoyama M, et al. Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:198-204.
125. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120-126.
126. So PP, Davies RA, Chandy G, Stewart D, Beanlands RS, Haddad H, Pugliese C, et al. Usefulness of Beta-Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*.
127. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*;53:762-768.
128. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
129. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
130. Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleve Clin J Med* 2008;75:121-122, 125-130, 133 passim.
131. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-558.
132. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:55-61.
133. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104:236-250.
134. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, Garcia-Pagan JC, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. In: *Eur Respir J*; 1999. p. 210-212.

135. Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875-885.
136. Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, Zhang E, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006;6:2177-2182.
137. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502-508.
138. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS, Humbert M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:96-103.
139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
140. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B, Meier PJ. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:223-231.
141. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096-1102.
142. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:109-114.
143. Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. *Liver Transpl* 2009;15:30-36.
144. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-567.
145. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-29.
146. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66:493-496.
147. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011;141:1673-1679.
148. Kia L SS, Sharma D, Wang E, Levitski J. Role of pretransplant echocardiography in predicting postoperative complications in liver transplan patients. *Hepatology. AASLD. Abstracts* 2011;54 (4) Suppl. 1:360A.
149. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, Njoku MJ, Dixon-Ferguson MK, Plotkin JS. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology* 1999;90:626-629.
150. Dollinger M, Zipprich A RS, Behl S, Fleig W.E. Natural history and prognostic indicators in cirrhotic patients with pulmonary hypertension. *Hepatology. AASLD. Abstracts* 2007;46 (4). Suppl. 1:481.
151. Chang SW, Ohara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:798-805.
152. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606-614.
153. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:539-549.
154. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179-190.

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

AASLD: American association for study of the liver diseases

ABC: Área bajo la curva

ADH: Hormona antidiurética.

AMPc: Adenosinmonofosfato cíclico

ET-1: Endotelina tipo 1

CHC: Carcinoma hepatocelular

DPPI: Derivación percutánea portosistémica intrahepática

EASL: European Association for Study of de Liver

ECG: Electrocardiograma

ERS:European Respiratory Society

ETT: Ecocardiograma transtorácico

FC: Frecuencia cardíaca

GC: Gasto cardíaco

GMPc: Guanosinmonofosfato cíclico

GPVH: Gradiente de presión venosa hepático

GTP: Gradiente transpulmonar

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

HGUGM: Hospital general universitario Gregorio Marañón

5-HT: Serotonina

HTP: Hipertensión portal

HTPP: Hipertensión portopulmonar

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

IL: Interleuquinas

INR: International normalized ratio

MELD: Model for end-stage liver disease

5-MNI: Mononitrato de isosorbide

NO: Óxido nítrico

eNOS: Óxido nítrico sintetasa endotelial

iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organización mundial de la salud

PAD: Presión de la aurícula derecha

PCP: Presión capilar pulmonar

PDE-5: Fosfodiesterasa tipo 5.

PG I₂: Prostaciclina

PMAP: Presión media de arteria pulmonar

PSAP: Presión sistólica arterial pulmonar

PSHE: Presión suprahepática enclavada

PSHL: Presión suprahepática libre

PSVD: Presión sistólica del ventrículo derecho

ROC: Receiver operating characteristic

RVP: Resistencia vascular pulmonar

RVS: Resistencia vascular sistémica

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

TX A₂: Tromboxano A₂

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

V_{RT}: Velocidad pico de la onda de regurgitación tricuspídea